

AUS DER NEUROLOGISCHEN KLINIK UND POLIKLINIK
(KLINIKUM STEGLITZ)

DER FREIEN UNIVERSITÄT BERLIN

LEITER: PROFESSOR Dr. med. P. Marx

DIE WIRKUNG VON HYPOGLYKÄMIE, TRH UND L-DOPA
AUF DAS WACHSTUMSHORMON, PROLAKTIN, CORTISOL
UND DAS TSH BEI DER PARKINSON-ERKRANKUNG
VOR UND UNTER DER THERAPIE

INAUGURAL - DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER MEDIZINISCHEN DOKTORWÜRDE

AN DEN MEDIZINISCHEN FACHBEREICHEN

DER FREIEN UNIVERSITÄT BERLIN

VORGELEGT VON
REINHARD KETSCHE
AUS GLÜCKSTADT

1984

AUS DER NEUROLOGISCHEN KLINIK UND POLIKLINIK
(KLINIKUM STEGLITZ)

DER FREIEN UNIVERSITÄT BERLIN

LEITER: PROFESSOR Dr. med. P. Marx

DIE WIRKUNG VON HYPOGLYKÄMIE, TRH UND L-DOPA
AUF DAS WACHSTUMSHORMON, PROLAKTIN, CORTISOL
UND DAS TSH BEI DER PARKINSON-ERKRANKUNG
VOR UND UNTER DER THERAPIE

INAUGURAL - DISSERTATION
ZUR
ERLANGUNG DER MEDIZINISCHEN DOKTORWÜRDE
AN DEN MEDIZINISCHEN FACHBEREICHEN
DER FREIEN UNIVERSITÄT BERLIN

VORGELEGT VON
REINHARD KETSCHKE
AUS GLÜCKSTADT

REFERENT:

PROFESSOR Dr. med. R. SCHIFFTER

KORREFERENT:

PROFESSOR Dr. med. MÜLLER-OERLINGHAUSEN

**Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche der
Freien Universität Berlin**

Promoviert am: 20.11.1984

Druck: Zentrale Universitäts-Druckerei, Kelchstraße 31, 1000 Berlin 41

INHALTSVERZEICHNIS

1. Einleitung
2. Grundlagen
 - 2.1. Zur Anatomie und Physiologie des Extrapiramidalsystems
 - 2.1.1. Das Extrapiramidalsystem und seine Beziehung zum Cortex
 - 2.1.2. Das Extrapiramidalsystem und seine Beziehung zu den unteren Motorneuronen
 - 2.2. Zur Biochemie und Pharmakologie des Extrapiramidalsystems
 - 2.2.1. Striato - nigrale Synapsen und ihre Transmitter
 - 2.2.2. Zur Biochemie und Pharmakologie der Katecholamine
 - 2.2.3. Zur Rolle des Dopamin im Gehirn
 - 2.3. Zur pathologischen Anatomie des Parkinson-Syndroms
 - 2.4. Zur Pathobiochemie und Pharmakologie des Parkinson-Syndroms
 - 2.5.1. Zur Anatomie und Physiologie des Hypothalamus - Hypophysensystems
 - 2.5.2. Zu den Hormonen der Adenohypophyse
 - 2.5.3. Zu den hypophysiotropen Hormonen des Hypothalamus
 - 2.6. Zur Regulierung des PRL, TSH und GH
 - 2.6.1. Die hypothalamische Steuerung des Prolactin
 - 2.6.2. Zur Rolle der Monoamine für die Steuerung der GH-Sekretion
 - 2.6.3. Zur Rolle der Monoamine für die Steuerung der TRH-Sekretion
 - 2.7. Zur Biochemie des Hypothalamus - Hypophysensystems
3. Methodik
 - 3.1. Zu den Auswahlkriterien für die Patientengruppe
 - 3.2. Beschreibung der Untersuchungsparameter
 - 3.2.1. Neurologisch
 - 3.2.2. Psychisch
 - 3.2.3. Endokrinologisch
 - 3.3. Beschreibung der durchgeführten Tests
 - 3.3.1. Der Insulinhypoglykämietest (IHGT)
 - 3.3.2. Der TRH - Test
 - 3.3.3. Der L-DOPA-Test
 - 3.4. Detaillierte Beschreibung des Versuchsablaufs
4. Kritik der Methodik
 - 4.1. Fehlende Kontrollgruppe
 - 4.2. Altersstruktur der Patienten
 - 4.3. Versuchsablauf
 - 4.4. Labortechnik

5. Ergebnisse
- 5.1. Verhalten der Basalwerte
- 5.2. Verhalten der Parkinsonsymptomatik
- 5.3. Basis- und Provokationswerte vor und unter der Therapie
- 5.4. Korrelation zwischen Parkinsonsymptomen und Basalwerten der Hormone
- 5.5. Ergebnisse des L-DOPA Tests
- 5.6. Ergebnisse des IHG-Tests
- 5.7. Ergebnisse des TRH-Tests
6. Diskussion
- 6.1. Allgemeine Diskussion
- 6.2. Basalwerte und Parkinsonsymptome
- 6.3. Zum Insulinhypoglykämietest
- 6.4. Zum TRH-Test
- 6.5. Zum L-DOPA Test
7. Zusammenfassung
8. Literaturverzeichnis
9. Lebenslauf

1. EINLEITUNG

Das Parkinson-Syndrom (PAS) ist sehr häufig . In der BRD leiden heute ca. 5% der über 60 Jährigen an dieser Erkrankung (W. SCHEID, 1983). In seinem "Essay on the shaking palsy" beschrieb J. Parkinson im Jahre 1817 zum ersten Mal das seitdem mit seinem Namen verbundene Krankheitsbild folgendermaßen:

"Involuntary tremulous motion, with lessened muscular power, in parts not in action and even when supported: with a propensity to bend the trunk forward, and to pass from a walking to a running pace; the senses and intellects being uninjured".

Die Veränderungen der Motorik bei diesem Syndrom wurden schon von Parkinson ausführlich und präzise beschrieben. Jedoch ist der letzte Satz des oben aufgeführten Zitates nur bedingt richtig. Heute weiß man, daß außer Störungen der Motorik auch ausgeprägte vegetative Symptome zum Krankheitsbild gehören können, wie z.B. orthostatische Regulationsstörungen, Salbengesicht oder Schweißsekretionsstörungen.

In der Literatur gibt es weiterhin Anhaltspunkte dafür, daß beim PAS neuroendokrine Funktionsänderungen vorliegen, mit deren näheren Untersuchungen sich diese Arbeit beschäftigt. Von besonderem Interesse und Grundlage der in dieser Arbeit durchgeführten Untersuchungen ist der von BIRKMEYER und HORNYKIEVICZ (1963) geführte Nachweis, daß es bei Parkinson-Kranken im Vergleich zu Gesunden zu einer deutlichen Abnahme des Noradrenalin (NA) Gehaltes im Hypothalamus kommt. Aufgrund der zentralen Stellung des Hypothalamus in der Steuerung der Sekretion einer Vielzahl von verschiedenartigsten Hormonen ist daher zu erwarten, daß es bei Parkinson-Kranken zu einer Veränderung der hormonellen Sekretion kommt, die nicht nur auf einem Defizit an Dopamin (DA), einer Vorstufe des NA, beruhen muß.

Aufgrund dieser Überlegungen erschien es sinnvoll, neuroendokrinologische Untersuchungen in Form von Stimulationstests an Parkinson-Kranken durchzuführen, um etwaige zu erwartende Störungen in der hypothalamisch gesteuerten Hormonsekretion aufzudecken.

Im folgenden sollen die dem PAS zugrundeliegenden Veränderungen näher beschrieben werden. Zum besseren Verständnis der pathologischen Anatomie, Pathophysiologie und der Pathobiochemie des PAS sowie der durchgeführten experimentellen Untersuchungen ist es notwendig, einen kurzen Überblick zu geben über die Neuroanatomie sowie über die Neurophysiologie der bei dieser Krankheit betroffenen Neuronensysteme. Es soll insbesondere eingegangen werden auf die Rolle der von uns näher untersuchten Hormone Prolactin (PRL), Wachstumshormon (GH) und Thyreoidea Stimulierendes Hormon (TSH) sowie des Cortisol.

2. GRUNDLAGEN

2.1. Zur Anatomie und Physiologie des extrapyramidalen Systems

Der Versuch, den Begriff des extrapyramidalen Systems (EPS) zu definieren, gestaltet sich schwierig, da bisher noch immer keine vollständige Übereinstimmung darüber herrscht, welche Bestandteile des Zentralnervensystems (ZNS) diesem System zuzuordnen sind.

Im weitesten Sinne definiert gehören zum EPS mit Ausnahme des Pyramidalen Systems alle "diejenigen Zentren und Bahnen, die einen bedeutenden Einfluß auf den motorischen Cortex und auf motorische Neuronen haben" (BARR, 1972). Nach dieser Definition müßten auch das Kleinhirn sowie die tecto- und vestibulospinalen Bahnen dem EPS zugeordnet werden, da auch sie Einflüsse auf Motorneuronen ausüben.

Erstmals geprägt wurde der Begriff des EPS von PRUS (1898) und weiter spezifiziert von C. VOGT (1911) und WILSON (1914). C. VOGT (1911) beschrieb ein striäres System, bestehend aus:

- a) Striatum (N. caudatus, Putamen)
- b) Pallidum (externum und internum)
- c) N. Subthalamicus (Corpus Luysii)
- d) N. ruber
- e) Substantia nigra

Es sei an dieser Stelle erwähnt, daß sich das Hauptaugenmerk der klinischen Neurologie auf das Striatum, den N. subthalamicus und auf die Substantia nigra richtet, da die degenerativen Veränderungen gerade in diesen Kernen für die klinisch bedeutsamen motorischen Störungen der entsprechenden Krankheitsbilder verantwortlich gemacht werden.

2.1.1. Das EPS und seine Beziehung zum Cortex

a) Das Corpus striatum

Das corpus striatum hat enge anatomische und funktionelle Beziehungen zum Cortex, Thalamus und der Substantia nigra, deren afferente Bahnen größtenteils im Striatum (N. caudatus und Putamen) enden.

Die cortico-striären Bahnen entspringen aus weitverteilten Cortex-arealen, besonders jedoch den Frontal- und Parietalgebieten, aus denen auch pyramidale Fasern entspringen (BARR, 1972).

Die thalamo-striären Bahnen entspringen überwiegend aus den medialen und ventralen Kernen des Thalamus.

b) Die Substantia nigra

Zahlreiche afferente Bahnen zwischen dem frontalen, parietalen und occipitalen Cortex und der S. nigra sind bekannt (DENNY-BROWN, 1962).

Es wurden Bahnen beschrieben, die von der Substantia nigra zum vorderen und lateralen Kern des ventralen Thalamus verlaufen.

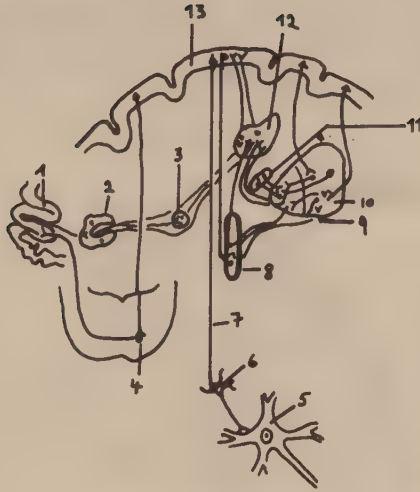
Über thalamo-corticale Bahnen beeinflusst die S. nigra den motorischen und prämotorischen Cortex des Frontallappens.

c) Der N. subthalamicus

Über die Anatomie des N. subthalamicus (Corpus LUYSII) ist wenig bekannt. Seine Hauptverbindungen bestehen zum globus pallidus, mit dem er wechselseitig verbunden ist. Die Zerstörung des Pallidum externum führt zu einer Degeneration des N. subthalamicus (HASSLER, MUNDINGER, RIECHERT, 1979). Es bestehen keine Verbindungen zur S. nigra.

Die Abbildung 1 veranschaulicht die anatomischen Beziehungen der einzelnen Komponenten des EPS zum motorischen Cortex und zum unteren motorischen Neuron.

ABBILDUNG 1



- | | |
|---|--|
| 1. neocerebellärer Cortex | 2. Nucleus dentatus |
| 3. Nucleus ruber | 4. Pontiner Nucleus |
| 5. Ventrales Horn des motorischen Neurons | 6. Zwischenneuron |
| 7. Pyramiden-Fasern | 8. Substantia nigra |
| 9. Globus pallidus | 10. Putamen |
| 11. Nucleus subthalamicus | 12. Ventral anteriorer und ventral lateraler Kern des Thalamus |
| 13. Cortex cerebri | |

2.1.2. Das EPS und seine Beziehung zu den unteren Motorneuronen

Verschiedene extrapyramidale Bahnen projizieren zu den unteren motorischen Neuronen. Die wichtigsten Projektionen zum Rückenmark sind zum einen die Verbindungen vom Corpus striatum über die S. nigra, zum anderen vom äußeren Pallidum zum motorischen Vorderhorn, mit synaptischer Umschaltung in der Formatio reticularis (HASSLER et al., 1971).

Die topographischen Beziehungen der Stammganglien zueinander sowie zu ihren benachbarten Strukturen, dem Thalamus und der Capsula interna, stellt die Abb. 2 dar.

ABILDUNG 2



- | | |
|----------------------|----------------------|
| 1. Nucleus caudatus | 2. Thalamus |
| 3. Claustrum | 4. Putamen |
| 5. Pallidum externum | 6. Pallidum internum |
| 7. Corpus Luysii | 8. Nucleus ruber |
| 9. Substantia nigra | |

2.2. Zur Biochemie und Pharmakologie des EPS

2.2.1 Striato- nigrale Synapsen und ihre Transmitter

Umfangreiche biochemische und histochemische Untersuchungen über die striatalen und nigralen Neurone wurden in den letzten Jahrzehnten durchgeführt. Die hohe Katecholaminkonzentration (CA) im N. caudatus wurde erstmals von BERTLER et al. (1960), sowie BERTLER und ROSENGREN (1959) demonstriert.

Der Katecholamingehalt der S. nigra wurde im Jahre 1960 von EHRINGER und HORNYKIEVICZ demonstriert. Bei diesen an Leichengehirnen durchgeführten Untersuchungen fanden sich in der S. nigra pro Gramm Frischgewebe:

0,4 mg Dopamin (DA)

0,5 mg Serotonin (5-HT)

0,1 mg Noradrenalin (NA) HASSLER et al., 1979 *

Aus histochemischen Fluoreszenzuntersuchungen (FALCK et al., 1962) ist bekannt, daß in der S. nigra das DA im Cytoplasma vorkommt, während es im N. caudatus im Gewebe zwischen den Nervenzellen vorkommt. NA hingegen, ein Abkömmling des DA, tritt, wie man aus biochemischen Untersuchungen weiß, in der S. nigra praktisch nicht auf.

BERTLER et al. (1960) zeigten, daß eine Unterbrechung der nigro-striatalen Bahnen zu einer deutlichen Abnahme des DA Gehaltes im N. caudatus und im Putamen führten.

Diese Ergebnisse sowie Befunde von HASSLER (1974) lassen darauf schließen, daß die zum striatum verlaufenden nigralen (aszendierenden) Neurone dopaminerg sind, während die zur S. nigra verlaufenden striären (deszendierenden) Neurone einen anderen Transmitter, die

 -Hydroxybuttersäure (GABA), aufweisen.

SOURKES und POIRIERS (1966) demonstrierten in histochemischen Fluoreszenzuntersuchungen an lebenden Tieren Katecholaminkonzentrationen, die um den Faktor 10 höher lagen.

Die unterschiedlichen Werte sind wahrscheinlich darauf zurückzuführen, daß es bei diesen Untersuchungen nicht zu einem post mortem einsetzenden enzymatischen Abbau der Katecholamine kommen konnte.

ANDER, PALSTROM und FUXE (1967) konnten demonstrieren, daß die neuralen Verbindungen zwischen dem Striatum und der S. nigra die entscheidende Rolle in der Pathophysiologie der motorischen Phänomene des PAS spielen.

Sowohl in den peripheren sympathischen Fasern als auch in zentralen dopaminergen Neuronen werden die biogenen Amine in speziellen Vesikeln gespeichert. Unter der Gabe von Reserpin kommt es zu einer Entleerung dieser Speicher (HASSLER u. BAK, 1966; BAK, 1967), während die Gabe von Monaminoxidase (MAO) - Hemmern und L-DOPA, dem Vorläufer des DA, zu einer Anreicherung der Speicher mit Katecholaminen führt.

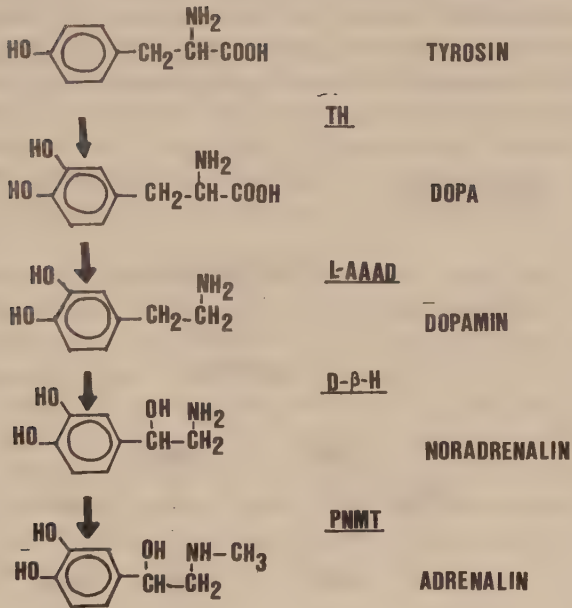
PARIZEK et al. (1971) konnten mit ^3H -markiertem Dopamin und Noradrenalin zeigen, daß die Nigraneuronen spezifisch Katecholamine aufnehmen, was es sehr wahrscheinlich macht, daß das DA den Transmitter der Nigraneurone darstellt.

2.2.2. Zur Biochemie und Pharmakologie der Katecholamine

Die Synthese der CA im menschlichen Organismus erfolgt schrittweise. Die biologisch inaktiven Aminosäuren Phenylalanin, Tyrosin und L-Dihydroxyphenylalanin (L-DOPA) stehen am Anfang der Synthesereihe (vgl. Abb. 3). Aus dem L-DOPA wird durch die von HOLTZ, HEISE und LÜDTKE (1939) entdeckte L-Dopadekarboxylase das biogene Amin Dopamin synthetisiert, welches die Vorstufe des Noradrenalin darstellt. Aus dem Noradrenalin wiederum entsteht durch N-Methylierung das Adrenalin.

ABBILDUNG 3

ADRENALIN SYNTHESE



TH: Thyrosin - Hydroxylase; L - AAAD: aromatische L-Aminosäure Decarboxylase; D - β - H: Dopamin - β - Hydroxylase
 PNMT: Phenyläthanolamin - N - Methyltransferase.

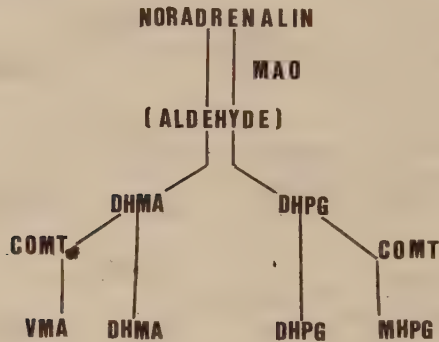
Die beiden ersten Schritte der Syntheseriehe sind die biologisch inaktiven Aminosäuren Thyrosin und L-Dihydroxyphenylalanin (L-DOPA). Durch die L-DOPA-Decarboxylase wird das Dopamin gebildet, welches die Vorstufe des Noradrenalin darstellt, aus dem durch N-Methylierung das Adrenalin entsteht.
 (Abbildung modifiziert nach MÜLLER; NISTICO, SCAPAGNINI).

Das DA hat, ebenso wie das Adrenalin und Noradrenalin, eine sympathikomimetische Wirkung, die jedoch um etwa den Faktor zehn geringer ist als die der beiden letztgenannten Katecholamine. Ausserdem besitzt es aber auch noch eigene Wirkungen, wie im folgenden Absatz näher ausgeführt.

Die beiden physiologischen Hauptabbauwege der CA im menschlichen Gehirn verlaufen über die Enzyme MAO und Katecholamin-Methyltransferase (COMT), wie in Abb. 4 dargestellt (COSTA und SANDLER, 1972, KOPIN, 1973).

Bisher konnten zwei Formen der MAO (A und B) mit verschiedenen Eigenschaften demonstriert werden (COSTA und SANDLER, 1972)

ABBILDUNG 4



DHMA: Dihydroxymandelsäure; DHPG: Dihydroxyphenylglykol;
VMA: Vanillinmandelsäure; MHPG: 3-Methoxy-4-Hydroxyphenylglykol;
MAO: Monoaminoxidase; COMT: Catecholaminmethyltransferase;

Im ZNS wird das Dopamin, ebenso wie das Adrenalin und Noradrenalin, unter anderem von dem Enzym Monoaminoxidase inaktiviert (BLASCHKO, RICHTER, SCHLOSSMANN, 1937)

Die Abbildung ist modifiziert nach MÜLLER, NISTICO, SCAPAGNINI.

2.2.3. Zur Rolle des Dopamin im Gehirn

Das Vorkommen des NA im Gehirn und seine Bedeutung für die Funktion der sympathischen Zentren sind seit langem bekannt (EULER, 1946; HOLTZ, 1950; AXELROD, 1974; IVERSEN, 1973). Seine besondere Lokalisation konnte M. VOGT (1954) an den Gehirnen von Hunden und Katzen demonstrieren. BERTLER und ROSENGREN (1959) konnten zeigen, daß das DA in seiner höchsten Konzentration nicht in den gleichen Lokalisationen wie das Noradrenalin vorkommt, wie es gemäß seiner Rolle als Vorläufer des NA zu erwarten wäre. Im tierischen Gehirn hat das DA seine größte Konzentration in den Kernen des extrapyramidal-motorischen Systems (EPMS), insbesondere im Putamen und im Striatum (BERTLER 1960). Nach MÜLLER, NISTICO, SCAPAGNINI (1979) ist es ca. 80% des Dopamingehaltes des gesamten Gehirns.

Die Tatsache, daß das Dopamin als Vorläufer des NA im Gehirn nicht an allen Lokalisationen in gleicher Konzentration wie das NA selbst vorkommt, sondern vielmehr eine Lokalisation besitzt, die hauptsächlich auf die Kerne des EPMS beschränkt ist, läßt darauf schließen, daß dem DA neben seiner Funktion als Vorläufer des NA auch eine eigene Rolle für die Funktion des EPMS zukommt. In weiteren Untersuchungen konnte auch gezeigt werden, daß das DA den Neurotransmitter weiterer Neuronensysteme darstellt, so z.B. des Hirnstamms, des Hypothalamus, der Hypophyse und der Hirnrinde (KUTT, MCDOWELL, 1979).

2.3. Zur pathologischen Anatomie des Parkinson-Syndroms

Beim PAS, das wie einige andere ebenfalls mit unwillkürlichen Bewegungsstörungen einhergehende Erkrankungen sämtlich den sogenannten Dyskinesien im weitesten Sinne zugeordnet wird, handelt es sich morphologisch um degenerative Veränderungen an den subcortical gelegenen Kernen des EPS.

TREATIKOFF (1919) beschrieb ein Jahrhundert nach Parkinson erstmals die für die Erkrankung typischen Veränderungen in der S. nigra, wobei inzwischen einschränkend gesagt werden muß, daß die histopathologischen Befunde in Abhängigkeit von der Ätiologie des PAS unterschiedlich sein können. Zuvor hatten schon zahlreiche andere Pathologen Veränderungen in den Basalganglien beschrieben, die jedoch auch in den Gehirnen alter Menschen gefunden wurden, die nicht am PAS erkrankt waren. Zu ihnen gehörte LEWY (1912), der erstmals die nach ihm benannten cytoplasmatischen hyalinen Einschußkörperchen in den melaninhaltigen Zellen des Hirnstammes bei fast allen von ihm untersuchten Fällen des PAS beschrieb. FOIX (1931) und HASSLER (1938) beschrieben Veränderungen in der S. nigra in Form von Zellverminderungen, Gliose, Einschußkörperchen und Depigmentierung.

HASSLER (1938) fand bei neun untersuchten Fällen von PAS in jedem Fall neben Veränderungen in der S. nigra auch noch pathologische Veränderungen im Locus coeruleus. Die schwersten Veränderungen fanden sich im Zentrum der Zona compacta, in der S. nigra, wo einige Gruppen pigmentierter Zellen fast vollständig fehlten, während die medialen und lateralen Zellgruppen weniger stark betroffen waren. Bei einigen der untersuchten Fälle ließen sich auch Zellverminderungen und Einschußkörperchen im Striatum und im Pallidum nachweisen. LANGSTON und FORNO (1978) fanden in jedem Hypothalamus der 30 von ihnen untersuchten Patienten mit PAS Lewy-Körperchen. YOSHIMURA (1983) fand Depigmentierungen und Lewy-Körperchen auch im Cortex cerebri.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß bei allen Formen des PAS ausgeprägte morphologische Veränderungen sowohl am EPS wie auch im locus coeruleus und im dorsalen Vaguskern auftreten, die nicht zum EPS gehören.

2.4. Zur Pathobiochemie und Pharmakologie des Parkinson-Syndroms

Aus zahlreichen biochemischen Untersuchungen ist bekannt, daß bei Parkinson-Kranken die Basalganglien weitestgehend an DA verarmt sind. Besonders niedrige Werte fanden sich bei BIRKMEYER und HORNYKIEVICZ (1963) im N. caudatus und im Putamen. Chronische Gaben von Reserpin führen beim Menschen, wie bereits erwähnt, zu einem parkinson-ähnlichen Erkrankungsbild (EHRINGER und HORNYKIEVICZ, 1960). Aus tierexperimentellen Untersuchungen ist bekannt, daß Reserpin in den extrapyramidalen Zentren zu einer starken Abnahme des Dopamingehaltes führt (HASSLER und BAK, 1966; BAK, 1967). Untersuchungen von EHRINGER und HORNYKIEVICZ (1960) und BIERNHEIMER, BIRKMEYER und HORNYKIEVICZ (1961) an Leichengehirnen von Parkinson-Kranken ergaben, daß an allen Lokalisationen, an denen bei Gesunden hohe Konzentrationen an Dopamin gefunden wurden, ein starker Mangel an DA auftritt, insbesondere jedoch im extrapyramidalen motorischen System. MARKIANOS et al. (1982) fanden Veränderungen im Noradrenalin-Metabolismus unbehandelter Parkinson-Patienten (Urin-MHPG-Ausscheidung).

TABELLE 1

Dopamin und Noradrenalinkonzentration in einigen Gehirnregionen normaler und parkinsonkranker Menschen
(Modifiziert nach H. BERNHEIMER et al.)

HIRN - REGION	" N O R M A L "		" P A R K I N S O N "	
	DOPAMIN	NORADRENALIN µg/g Gewebe	DOPAMIN	NORADRENALIN µg/g Gewebe
CORTEX	----	----	----	----
N. CAUDATUS	3,5 (2,7 - 5,5)	0,9 (0,06 - 0,14)	0,5 (0 - 1,9)	0,04 (0 - 0,10)
PUTAMEN	3,7 (3,10 - 4,00)	0,12 (0,08 - 0,14)	0,4 (0 - 1,2)	0,05 (0,01 - 0,08)
PALLIDUM	0,5 (0,5 - 1,8)	0,15 (0,05 - 0,30)	0,2 (0 - 0,3)	0,2 (0,06 - 0,46)
THALAMUS	0,3 (0,2 - 0,4)	0,13 (0,09 - 0,14)	----	----
HYPO- THALAMUS	0,8 (0,5 - 1,7)	1,25 (0,80 - 1,67)	----	0,87 (0,27 - 1,99)

Werte nach EHRINGER u. HORNYKIEVICZ : In Zahlen angegeben sind die Mittelwerte und in Klammern die Extremwerte.

Auch der Gehalt einiger Hirnregionen an Noradrenalin und Serotonin, unter anderem auch des Hypothalamus, ist bei Parkinson-Kranken wesentlich geringer als bei Gesunden (EHRINGER und HORNYKIEVICZ, 1960). Es ist bekannt, daß bei Patienten mit PAS das für die Umwandlung von L-Dopa nach Dopamin verantwortliche Enzym, die L-Dopa-Decarboxylase, in den betroffenen Lokalisationen reduziert ist (BERNHEIMER et. al, 1963; BIRKMEYER et al., 1974).

Veränderungen des Serotonins sowie cholinerg - muscarinischer Rezeptoren wurden beschrieben (KIENZL et al., 1981; REISINE et al., 1977).

TEYCHENNE et al. (1982) fanden reduzierte GABA-Konzentrationen im Liquor cerebrospinalis von Parkinson-Patienten.

Gaben von L-DOPA, der unmittelbaren Vorstufe des Dopamin, sind imstande, die Parkinson-Akinesie (BIRKMEYER und HORNYKIEVICZ, 1961), nach BARBEAU, SOURKES und MURPHY (1961) auch den Rigor günstig zu beeinflussen. PLETSCHER (1957), UDENFRIED, WEISSBACH und BOGDANSKI (1957) sowie HOLZER und HORNYKIEVICZ (1959) konnten in Tierversuchen nachweisen, daß durch MAO-Hemmer eine sehr starke Erhöhung des Amingehaltes hervorgerufen werden kann.

GANROT, ROSENGREN und GOTTFRIES (1962) zeigten, daß auch beim Menschen durch Gaben eines MAO-Hemmers die Konzentrationen des DA, NA und des Serotonin (5-Hydroxytryptamin) etwa verdoppelt werden. In klinischen Versuchen an Parkinson-Patienten zeigten MAO-Hemmer oft nur geringe Effekte, die sich mit denen des L-DOPA nicht vergleichen ließen.

BIRKMEYER und HORNYKIEVICZ (1961, 1962) zeigten, daß MAO-Hemmer in der Lage sind, den kinetischen Effekt des L-DOPA zu verlängern und zu verstärken.

2.5.1. Zur Anatomie und Physiologie des Hypothalamus- Hypophysensystems

Zu Beginn des 20. Jahrhunderts waren es erstmals ERDHEIM (1912) und ASCHNER (1912), die zeigten, daß es einen direkten anatomischen wie funktionellen Zusammenhang zwischen dem Hypothalamus und der Hypophyse gibt.

HARRIS und JACOBSON (1952) demonstrierten die entscheidende Bedeutung der Blutgefäße des sogenannten Hypophysenstiels, einer anatomischen Verbindung zwischen dem Hypothalamus und der Adeno-Hypophyse, für den Regulationsmechanismus zwischen diesen beiden Zentren. Bei sämtlichen von ihnen experimentell untersuchten Tieren kam es nach chirurgischer Unterbrechung des Hypophysenstiels zu einer Unterbrechung sämtlicher neuraler Verbindungen. Diese Untersuchungen zeigten, daß die Funktion der Hypophyse entscheidend abhängt von einer speziellen Blutzufuhr aus dem Hypothalamus. GREEN und HARRIS (1947) und GREEN (1951) begründeten als erste die noch heute gültige Hypothese, daß der Hypothalamus bestimmte, die Hypophysen-Funktion beeinflussende Substanzen in die sogenannten Portalgefäße des Hypophysenstiels abgibt, über die sie den HVL (Hypophysenvorderlappen oder Adenohypophyse) erreichen.

Heute weiß man, daß die Hormon-Sekretion des HVL trotz fehlender neuraler Innervation unter einer direkten Kontrolle des ZNS steht. Die Hypophyse und ihre Zielorgane reagieren unter Vermittlung spezifischer, im ventralen Hypothalamus gelegener sekretorischer Neurone in einem Rückkopplungsmechanismus auf Veränderungen in ihrem internen und externen Milieu.

2.5.2. Zu den Hormonen der Adenohypophyse (HVL)

Der Vorderlappen der Hypophyse, die sogenannte Adenohypophyse, gliedert sich anatomisch und funktionell in drei Regionen, die pars distalis, die pars intermedia und die pars tuberalis. Die pars distalis (MARTIN, REICHLIN, BROWN, 1977) ist der Ursprungsort der sechs bekannten HVL-Hormone TSH, ACTH, GH, LH (ICSH), FSH und PRL. Zusätzlich konnten aus dem HVL noch andere Hormone extrahiert werden, deren Funktion und Bedeutung z.T. noch unbekannt sind. Aus morphologischen und Immunfluoreszenzuntersuchungen ist bekannt, daß jedes Hormon des HVL von spezifischen Zelltypen sezerniert wird.

2.5.3. Zu den hypophysiotropen Hormonen des Hypothalamus

Mittels verschiedenartiger Bioassays unterschiedlicher Spezifität gelang es, aus Hypothalamusextrakten Faktoren zu extrahieren (sogenannte Releasing-Faktoren), die zu einer Freisetzung der HVL-Hormone führen. Für das GH und PRL konnten Faktoren demonstriert werden, die deren Freisetzung durch die Hypophyse hemmen, so daß diese Hormone sowohl einer stimulierenden als auch einer hemmenden Wirkung hypophysiotroper Hormone unterliegen (MARTIN, REICHLIN, BROWN, 1977). Auf eine weitere Besprechung kann an dieser Stelle verzichtet werden, da auf die Bedeutung dieser Faktoren später noch eingegangen wird.

2.6. Zur Regulierung des PRL, TSH, GH

2.6.1. Die hypothalamische Steuerung des Prolactin

Das Prolactin unterliegt in seiner Sekretion einer Vielzahl von regulierenden Einflüssen. Es konnte wiederholt gezeigt werden, daß der Hypothalamus eine hemmende Wirkung auf die PRL-Sekretion des Hypophysenvorderlappens hat.

TURKINGTON, UNDERWOOD und VAN WYCK (1971) konnten demonstrieren, daß es nach einer Unterbrechung der hypothalamisch-hypophysären Verbindung zu einem deutlichen Anstieg der PRL-Sekretion kommt, während es nach Setzung hypothalamischer Läsionen (MEITES et al., 1972) zu einer Abnahme der Sekretion anderer trophischer Hormone kommt.

Die Erkenntnis, daß der Hypothalamus eine hemmende Wirkung auf die PRL-Sekretion hat, führte dazu, daß aus dem menschlichen Hypothalamus ein sogenannter Prolactin Inhibiting Factor (PIF) isoliert werden konnte, dessen chemische Struktur jedoch nicht geklärt ist. Man nimmt heute an, daß für die PIF-Aktivität größtenteils oder allein das DA verantwortlich ist, da es nach MAC LEOD (1975) und CLEMENS et al. (1974) nach einer Abnahme der DA-Konzentration auch zu einer Abnahme der PIF-Aktivität kommt. Ebenfalls aus dem menschlichen Hypothalamus extrahiert wurde ein sogenannter Prolactin Releasing Factor (PRF).

Nach GAUTVIK et al. (1973) und JACOBS et al. (1973) kommt es beim Menschen nach Thyroxin Releasing Hormon (TRH)-Gabe zu einem deutlichen Anstieg der PRL-Sekretion. Die TRH-Dosis, unter der es zu einem PRL-Anstieg kommt, liegt im gleichen Größenbereich wie die Dosis, unter der ein TSH-Anstieg auftritt.

Nach KLEINBERG und NOEL (1971) führt die Gabe von L-DOPA zu einer Abnahme des PRL-Plasmaspiegels beim Menschen. Außerdem führt die Gabe von L-DOPA auch zu einer Blockierung des PRL-Anstiegs auf TRH (NOEL, SUH, FRANTZ, 1973).

Dieser Effekt dürfte durch dopaminerge Rezeptoren vermittelt werden, gestützt auf die Beobachtung, daß es unter Apomorphin, einem DA-Rezeptor-Stimulator, zu einer Abnahme des PRL-Serumspiegels kommt (MARTIN et al., 1974).

Rückkopplungsregulierung des PRL

Da das PRL im Organismus kein spezifisches Zielorgan, im Sinne einer gezielt beeinflussten Drüse hat, über welches seine Sekretion über einen negativen Rückkopplungskreislauf gesteuert werden kann, unterliegt dieses Hormon durch einen sogenannten "short loop feedback"-Mechanismus einer Eigenregulation. Diese Steuerung beruht auf einem direkten hemmenden Effekt überhöhter PRL-Plasmaspiegel auf die dopaminergen Neurone im Hypothalamus, worunter es zu einer Abnahme des Plasmaspiegels kommt. Tabelle 2 gibt eine Auflistung einiger physiologischer und pathologischer Faktoren, die den Serum-PRL-Spiegel beim Menschen beeinflussen.

TABELLE 2 FAKTOREN, DIE DEN SERUMPROLACTINSPIEGEL DES MENSCHEN BEEINFLUSSEN
(MODIFIZIERT NACH MARTIN, REICHLIN UND BROWN)

PHYSIOLOGISCH	A N S T I E G	PATHOLOGISCH	PHARMAKOLOGISCH
- SCHWANGERSCHAFT	- TUMOREN	- TRH	-
- BRÜSTWARZENSTIMULATION	- HYPOTHALAMISCHE STÖRUNGEN	- RESERPIN	-
- KOITUS	- CHIARI-FROMMEL-SYNDROM	- PHENOTHIAZINE	-
- STRESS	- SARKOIDOSE	- d-METHYLDOPA	-
- KÖRPERLICHE ANSTRENGUNG	- HISTIOCYTOSE	- OESTROGENTHERAPIE	-
- SCHLAF	- NIERENINSUFFIZIENZ		
	- HYPOTHYREOIDISMUS		
	A B N A H M E		
- WASSERINTOXIKATION	- ISOLIERTES PROLAKTINDEFIZIT	- L - DOPA	-
		- APOMORPHIN	-
		- 2-L BROMERGOCRYPTIN	-

2.6.2. Zur Rolle der Monoamine für die Steuerung der GH-Sekretion

Die orale Gabe von L-Dopa führt beim Menschen zu einer Freisetzung von Wachstumshormon (BOYD, LEBOVITZ, PFEIFFER, 1970). Der Nachweis, daß dieser L-Dopa Effekt auf seiner Umwandlung zu NA beruht, wurde dadurch erbracht, daß diese Wirkung des L-DOPA durch den Alpha-Rezeptoren-Blocker Phentolamin blockiert werden konnte (MARTIN, 1973). Hingegen führt Apomorphin, ein zentral wirksamer DA-Receptor-Stimulator, auch zu einer GH-Freisetzung (LAL et al., 1975), so daß es auch einen vom NA unabhängigen Steuerungsmechanismus für die Sekretion des GH geben muß. Die Mehrzahl der beim Menschen zu einer GH-Ausschüttung führenden Reize beruhen auf einer Erregung alpha-adrenerger Rezeptoren. So können beim Menschen sämtliche zu einer GH-Ausschüttung führenden Stimuli wie z.B. eine insulininduzierte Hypoglykämie, die Gabe von ADH und L-DOPA sowie einige bestimmte Stressformen durch den Alpha-Blocker Phentolamin inhibiert werden (MARTIN, 1973). HEIDINGSFELDER und BLACKARD (1968) konnten demonstrieren, daß es unter Gabe des Beta-Agonisten Isoproterenol zu einer deutlichen Hemmung der GH-Sekretion kommt.

Der "short loop feedback"-Mechanismus

Da das GH kein spezifisches Zielorgan hat, kann es seine eigene Sekretion hemmen (DAUGHADAY, HERINGTON, PHILIPS, 1975). So führen z.B. die systematische Gabe von GH oder die Einbringung von GH in den Hypothalamus bei Ratten zu einer deutlichen Abnahme der hypophysären GH-Sekretion. Tabelle 3 gibt eine Auflistung einiger physiologischer und pathologischer Faktoren, die den Serum GH-Spiegel des Menschen beeinflussen.

TABELLE 3

PHYSIOLOGISCH	PATHOLOGISCH A N S T I E G	PHARMAKOLOGISCH
KÖRP. BELASTUNG STRESS - PSYCH. - KÖRPER	AKROMEGALIE T R H GLUCOSE ARGININ	INSULININD. HYPOGLYKÄMIE PEPTIDE - ADH - ACTH - GLUCAGON L - DOPA APOMORPHIN CLONIDIN, ÖSTROGENE
SCHLAF POSTPRANDIALE GLUKOSEABNAHME	FASTEN PYROGENE EIWEISSABNAHME	
	A B N A H M E	
ERHÖHTE GH-SPIEGEL	HYPERTHYREOIDISMUS HYPOTHYREOIDISMUS	PHENTOLAMIN CHLORPROMAZIN MORPHIN PROGESTERON

FAKTOREN, DIE DEN GH-SPIEGEL DES MENSCHEN BEEINFLUSSEN.
(MODIFIZIERT NACH MARTIN, REICHLIN UND BROWN)

2.6.3. Zur Rolle der Monoamine für die Steuerung der TRH-Sekretion

Im Vergleich zur Anzahl der bisher veröffentlichten experimentellen Arbeiten über die Bedeutung der Monoamine für die hypothalamische Steuerung der Hormone FSH, LH, PRL und GH, wurden bisher wenige Arbeiten über die Stellung der biogenen Amine in der Steuerung der TRH-Sekretion und somit der TSH-Produktion bekannt. Nach GRIM und REICHLIN (1973) führen bei der Maus *in vitro* sowohl Dopamin als auch NA zu einer TRH-Freisetzung, wobei das DA jedoch ohne Wirkung bleibt, wenn seine Umwandlung zu NA medikamentös gehemmt wird. Aus diesen Experimenten wurde erstmals auf die Bedeutung der katecholaminergen Neurotransmitter für die Sekretion des TSH geschlossen. Die einmalige Gabe von L-DOPA, die beim Menschen zu einem Anstieg des GH führt, bleibt ohne jeglichen Effekt auf die Plasmaspiegel des TSH (GRIM und REICHLIN, 1973).

Nach L-DOPA Applikation über einen längeren Zeitraum kommt es zu einer Beeinträchtigung der TSH-Freisetzung auf TRH-Stimulus, was die Vermutung nahelegt, daß das L-DOPA einen direkten Effekt auf die Hypophyse hat (SPAULDING et al., 1972). Dieser L-DOPA Effekt wird auf das DA zurückgeführt, da gezeigt werden konnte, daß eine intravenöse Verabreichung von DA zu einer Reduzierung der TRH-induzierten TSH-Sekretion führt. Beim Menschen führen weder Alpha- noch Beta-Rezeptorenblocker zu einer Veränderung der TRH induzierten TSH-Sekretion (SIRTORI et al., 1972). Diese Beobachtung und die Tatsache, daß Apomorphin zu einer Reduzierung der TSH-Sekretion auf Kältereiz führt, sind entscheidende Hinweise dafür, daß die TRH-Sekretion einer dopaminergen Kontrolle unterliegt.

2.7. Zur Biochemie des Hypothalamus - Hypophysensystems

Die katecholaminerge Innervation des Hypothalamus wird an dieser Stelle näher erläutert, da sich diese Arbeit mit dem Verhalten der hypothalamischen Sekretionssteuerung von verschiedenen Hormonen bei Patienten mit PAS befaßt, bei denen nach BERNHEIMER, BIRKMEYER und HORNYKIEVICZ (1961) eine deutliche Abnahme des NA-Gehaltes im Hypothalamus vorhanden ist.

Aufgrund der hohen Konzentration der Katecholamine im Hypothalamus des Gesunden und seiner entscheidenden Rolle in der Steuerung zahlreicher neuroendokriner Mechanismen befaßten sich zahlreiche Untersuchungen mit der Bestimmung der CA-Verteilung in den verschiedenen Kernen des Hypothalamus (Vgl. Tab. 4).

FUXE und HÖKFELDT (1969) konnten zeigen, daß die noradrenergen Nervenendigungen im Hypothalamus größtenteils ihren Ursprung im Pons und der Medulla oblongata haben, wobei ihre Verteilung im Hypothalamus sehr unterschiedlich ist. Hohe Konzentrationen finden sich in den Nuclei supraoptici, im N. paraventricularis und im N. dorsomedialis.

Niedrige CA-Konzentrationen hingegen finden sich in den vorderen und lateralen Hypothalamus-Arealen (FUXE, 1965).

PALKOVITS et. al. (1974) gelang es, die NA- und DA-Konzentrationen in verschiedenen Kernen des Ratten-Hypothalamus zu bestimmen. Tab. 4 zeigt die von HOLZBAUER und SHARMAN (1972) gefundenen NA- und DA-Konzentrationen in den verschiedenen Abschnitten des Hypothalamus, die für die Kontrolle der Hormonsekretion des HVL von Bedeutung sind.

TABELLE 4

HIRNREGION	DOPAMIN	NORADRENALIN
	µg/g GEWEBE	
ANTERIORER HYPOTHALAMUS	0,96	0,18
POSTERO- MEDIALER HYPOTHALAMUS	1,19	0,14
POSTERIORER HYPOTHALAMUS	0,31	0,22

DIE TABELLE VERANSCHAULICHT DOPAMIN- UND NORADRENALKONZENTRATIONEN IN VERSCHIEDENEN REGIONEN DES HYPOTHALAMUS
BEFUNDE VON HOLZBAUER UND SHARMAN, 1972.
(MODIFIZIERT NACH MÜLLER, NISTICO, SCAPAGNINI)

Nach Befunden von GANROT, ROSENGREN und GOTTFRIES (1962) sowie von BIRKMEYER und HORNYKIEVICZ (1961) kommt es unter einer Therapie mit MAO-Hemmern zu einem deutlichen Anstieg des Gehaltes des Hypothalamus und Thalamus an Noradrenalin auf Werte, die z.T. noch höher liegen als die bei den Kontrollen. Nach einer Behandlung der Parkinson-Kranken mit L-DOPA ist zu erwarten, daß es im Hypothalamus zu einer Normalisierung des Gehaltes an Dopamin und eventuell auch an Noradrenalin und somit zu einer normalen hypothalamischen Kontrolle und Steuerung der Hormonsekretion kommt.

Aus diesem Grunde erschien es sinnvoll, unsere Patienten unter einer L-DOPA Therapie, unter der es zu einer weitestgehenden Rückbildung der parkinson-typischen Symptome gekommen war, nochmals den gleichen Stimulationstests zu unterziehen, wie wir sie vor Beginn der Therapie durchgeführt hatten.

3. METHODIK

3.1. Zu den Auswahlkriterien für die Patientengruppe

Die vorliegenden Untersuchungen wurden an 20 Patienten durchgeführt. Dabei handelte es sich um neun männliche und elf weibliche Patienten. Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 57 Jahren ($SD \pm 14,6$ J.).

Die Erkrankungsdauer betrug bei fünf Patienten weniger als ein Jahr, bei sieben Patienten weniger als zwei und bei acht Patienten mehr als zwei Jahre. Details zu den Daten der einzelnen Patienten sind aus der Tabelle 5 zu entnehmen.

TABELLE 5

INITIALEN	ALTER (JAHRE)	GEWICHT (kg)	ERKRANKUNGSDAUER (MONATE)	GESCHLECHT
O.S.	73	54	12	w
I.H.	73	55	96	w
E.H.	69	63	8	w
M.C.	69	50	24	w
J.E.	69	92	6	w
U.S.	68	63	48	w
H.B.	67	75	24	w
H.A.	67	53	12	w
C.P.	37	63	6	w
R.N.	33	64	24	w
G.T.	28	40	36	w
O.E.	68	90	15	m
M.D.	67	62	48	m
G.R.	57	73	12	m
O.W.	57	72	72	m
H.C.	56	70	24	m
G.F.	55	70	20	m
D.H.	45	80	45	m
H.K.	43	73	24	m
J.H.	42	80	60	m

w = weiblich; m = männlich

DIE TABELLE GIBT EINEN ÜBERBLICK ÜBER DAS UNTERSUCHTE PATIENTENKOLLEKTIV
MIT ANGABE DER ERKRANKUNGSDAUER

Bei den Versuchspersonen handelte es sich um neun unbehandelte Parkinson-Patienten bzw. um solche, die bisher nur in niedriger Dosierung mit Anticholinergika bzw. mit Amantadin behandelt worden waren (elf Patienten). Bei diesen Patienten wurden jedoch auch diese Medikamente eine Woche vor dem Versuchsbeginn abgesetzt, um eventuelle Beeinflussungen der zu untersuchenden Parameter auszuschließen (sogenannte "WASH-OUT-PERIODE"). Diese beiden Gruppen unterscheiden sich jedoch weder hinsichtlich des Schweregrades der Parkinson-Symptomatik noch bezüglich der Ergebnisse bei der Durchführung der endokrinologischen Tests, so daß sie hier als eine Gruppe betrachtet werden können. Alle Patienten wurden bezüglich der im folgenden noch näher zu beschreibenden Parameter untersucht. Die Ätiologie des PAS blieb bei der Auswahl der Versuchspersonen unberücksichtigt (in den meisten Fällen ließ sich eine Ätiologie nicht nachweisen; eine spezifische Ätiologie wie z.B. eine Encephalitis oder eine CO- bzw. Mn-Intoxikation konnte nur bei einem Patienten, H.K., gefunden werden, bei dem es sich vermutlich um ein postencephalitisches PAS handelte). Abgesehen von der Parkinson-Erkrankung befanden sich alle Patienten in gutem bzw. zufriedenstellendem Allgemeinzustand.

Die Patienten wurden nach der mindestens einwöchigen Medikamentenkarenz ("WASH-OUT-PERIODE") den im folgenden noch näher erklärten Stimulationstests unterzogen. Nach Abschluß dieser Versuche wurden alle Patienten über sechs bis acht Wochen mit einer für sie individuell optimalen Dosis MADOPAR^R (Levodopa und Benserazid, einem peripheren Decarboxylasehemmer) behandelt. Unter der Therapie führten wir dann erneut Untersuchungen durch, die mit denen vor Beginn der Therapie in Prinzip und Ablauf völlig identisch waren. Auf den Versuchsablauf wird noch spezifisch eingegangen. Als Versuchspersonen kamen grundsätzlich alle diejenigen Patienten in Frage, bei denen eine MADOPAR^R-Behandlung vorgesehen war. Ausgeschlossen wurden Patienten mit bestehenden endokrinen Erkrankungen oder endokrinen Erkrankungen in der Anamnese, wobei allerdings zwei weibliche Patienten in die Untersuchungen eingingen, die respektiv

an einem mit Insulin gut eingestellten Diabetes mellitus bzw. einer mit Thyroxin substituierten Hypothyreose erkrankt waren (die Patientin hatte normale periphere Schilddrüsenhormonkonzentrationen).

Von der Untersuchung ausgeschlossen waren weiterhin Patienten, die unter dem Einfluß zentral wirksamer Medikamente standen. Als einziges wesentliches zusätzliches Medikament erhielten zwei Patienten ein Diuretikum für eine leichte Hypertonie und drei Patienten Digoxin zur Behandlung einer Herzinsuffizienz.

3.2. Beschreibung der Untersuchungsparameter

3.2.1 Neurologisch

Die Patienten wurden einer gründlichen neurologischen Untersuchung durch einen erfahrenen Facharzt unterzogen. Die Schwere der parkinsontypischen Kardinalsymptome Rigor, Tremor, Akinese und Depression sowie das Ausmaß der funktionellen Behinderung (Gehen, Essen, Treppensteigen, Anziehen) wurden nach einer Schätzskala nach MCDOWELL et al. (1970) beurteilt. Die Skala teilt sich in eine Schätzung der Symptome und eine Schätzung der funktionellen Behinderung. Die Kardinalsymptome wurden bewertet und dokumentiert:

0	=	nicht vorhanden
1	=	leicht vorhanden
2	=	mittelstark vorhanden
3	=	schwer vorhanden

Dabei wurden die Begriffe "leicht", "mittel" und "schwer" wie folgt definiert:

<u>Tremor:</u>	leicht:	nur in Belastungssituationen erkennbar
	mittel:	ständig vorhanden, aber nicht hinderlich
	schwer:	funktionsbehindernder Tremor

<u>Rigor:</u>	leicht:	subjektiv gerade spürbare Tonuserhöhung
	mittel:	deutlich spürbare Tonuserhöhung
	schwer:	Tonuserhöhung, die bis zur Aufhebung der Beweglichkeit einer Extremität führt
<u>Akinese:</u>	leicht:	geringe Hypomimie, nur schwache Mitbewegung der Arme beim Gehen
	mittel:	wie oben. Zusätzlich Schwierigkeiten bei der Initiation von Bewegungsabläufen
	schwer:	schwerwiegende Einschränkung aller Komponenten der Eigenbeweglichkeit

Mittels dieser beiden Skalen (Symptom-Skala und Behinderungs-Skala) ist es möglich, die verschiedenen Aspekte der Erkrankung getrennt mit den unterschiedlichen hormonalen Veränderungen zu korrelieren.

3.2.2. Psychisch

Zur Beurteilung der Depressivität füllten die Patienten die Selbst-befindlichkeitsskala nach von ZERSSEN selbst aus (sogenannte Selbstrating-Skala; von ZERSSEN, 1973; v. ZERSSEN et al., 1970). Die Patienten wurden außerdem von einem erfahrenen Facharzt einem halbstandardisierten psychiatrischen Interview unterzogen, aufgrund dessen man Hamilton-Depressionsskala sowie 4 - AMP Syndrome beurteilen konnte. Es handelt sich hierbei um ein Dokumentationssystem der Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie (AMP). Es muß an dieser Stelle erwähnt werden, daß die Durchführung und Bewertung dieser psychiatrischen Untersuchungen nicht Bestandteil dieser Dissertation ist und daß aus diesem Grunde auf eine detaillierte Beschreibung der Befunde sowie auf deren Diskussion verzichtet wird. Die Ergebnisse dieser psychiatrischen Untersuchungen sowie ihre Beziehungen zu den beobachteten motorischen Störungen wurden von VOGEL (1982) veröffentlicht.

3.2.3. Endokrinologisch

Die Patienten wurden an drei Tagen jeweils einem detailliert darzustellenden endokrinologischen Stimulationstest unterzogen, wobei zwischen diesen Tests jeweils ein untersuchungsfreier Tag lag, um die Möglichkeit der Interaktionen zwischen den drei Tests auszuschließen. Die Reihenfolge des TRH (Thyroxin Releasing Hormone) -Tests und IHGT (Insulin-Hypoglykämietest) wurde randomisiert. Der L-DOPA Test wurde in jedem Fall als letzter der drei Stimulationstests durchgeführt. Die Auswertung zeigte keinen signifikanten Einfluß der Testreihenfolge auf die Testergebnisse. Zwei Patienten nahmen wegen eines Myokardinfarktes in der Anamnese nicht am IHGT teil. Die TSH-Werte der mit Thyroxin behandelten Patientin gingen nicht in die Auswertungen ein. Die Tabelle 6 zeigt das Prinzip der endokrinologischen Untersuchungen.

TABELLE 6

TEST	INSULININDUZIERTE HYPOGLYKÄMIE				TRH-TEST				L-DOPA-TEST			
TECHNISCHE DETAILS	(1) 0,1 IU/KG KÖRPERGEWICHT (mind. < 2,2 mmol/l oder > 50% Abnahme gegenüber Ausgangswert				400 µg i.v.				500 mg oral			
PRINZIP	STANDARDISIERTER STRESS-AUSLÖSER				RELEASING HORMON				Gabe der VORSTUFE			
STIMULIERTES SYSTEM	ZUMINDEST HYPO- PHYSE UND HYPO- THALAMUS				NUR HYPOPHYSE				ZUMINDEST HYPOPHYSE UND HYPOTHALAMUS			
UNTERSUCHTE HORMONE	GH	PRL	CORTISOL		GH	PROL	TSH		GH	PROL	TSH	
ERWARTETE REAKTION	↑	↑	↑		∅	↑	↑		↑	↓	∅	

(1) SOFERN DIE KRITERIEN EINER AUSREICHENDEN
HYPOGLYKÄMIE NICHT ERREICHT WURDEN;
WIEDERHOLUNG MIT 0,15 I.U./kg KG

DIE TABELLE VERANSCHAULICHT DAS PRINZIP DER ENDOKRINOLOGISCHEN
UNTERSUCHUNGEN

3.3. Beschreibung der durchgeführten Tests

3.3.1. Der Insulinhypoglykämie - Test (IHGT)

Den Patienten wurden 0,1 IE Insulin/kg Körpergewicht (KG) intravenös injiziert. Die Voraussetzung für eine ausreichende Sekretionsstimulation für die zu untersuchenden Hormone war eine Blutzuckersenkung um mindestens 50% des Ausgangswertes, d.h. also des Nüchternblutzuckerwertes oder aber eine Senkung der Blutzuckerkonzentration unter 2,2 mmol/l. Lediglich bei einem Patienten (R.N. der Tabelle 5), bei dem es nicht zu einer ausreichenden Blutzuckersenkung kam, wurde nach einem versuchsfreien Ruhetag erneut ein IHGT durchgeführt, wobei diesmal 0,15 IE Alt-Insulin/kg KG injiziert wurden. Unter dieser Dosierung kam es dann zu einer ausreichenden Senkung der Glukosekonzentration entsprechend der oben genannten Kriterien. Beim IHGT bestimmten wir in den entnommenen Blutproben das Wachstumshormon (GH), das Thyreoidea Stimulierende Hormon (TSH), das Prolactin (PRL) sowie das Cortisol.

3.3.2. Der TRH-Test

Dem Patienten wurden bei diesem Test 400 µg TRH (2 Ampullen Relefact^R) intravenös injiziert. Bestimmt wurden in den entnommenen Blutproben die Serumkonzentrationen des GH, TSH und des PRL.

3.3.3. Der L-DOPA-Test

Dieser Test wurde jeweils als letzter der drei Tests durchgeführt, da die Gabe von L-DOPA praktisch einen Beginn der Therapie darstellt. Dabei wurden dem Patienten 500 mg L-DOPA in Form von zwei Tabletten Larodopa^R verabreicht. Bestimmt wurden die Hormone GH, TSH und PRL.

3.4. Detaillierte Beschreibung des Versuchsablaufs

Alle Patienten wurden mündlich über den experimentellen Charakter der Untersuchung aufgeklärt und hatten mündlich ihr Einverständnis gegeben. Sie wurden mindestens einen Tag vor dem ersten Versuchstag stationär aufgenommen und lediglich krankengymnastisch behandelt. Ihnen wurden während dieser Zeit keine Medikamente verabreicht. Sämtliche Patienten hatten auch zu Hause mindestens eine Woche vor dem Versuchsbeginn keine Parkinson-Medikamente eingenommen. Am Versuchstag blieben die Patienten nüchtern und im Bett. In eine Armvene wurde ein Verweilkatheter gelegt, über den langsam eine 0,9%ige NaCl-Lösung infundiert wurde, um den venösen Zugang offenzuhalten. Unmittelbar nach Legen des Verweilkatheters wurden dem Patienten 8 - 10 ml Venenblut entnommen (- 30 Minuten Wert oder erster Leerwert). Darauf folgten in jeweils 30-minütigen Abständen fünf weitere Blutentnahmen von jeweils 8 - 10 ml (0'-, + 30'-, + 60'-, + 90'- und + 120'-Werte). Nach der zweiten Blutentnahme (0'-Wert bzw. zweiter Leerwert) wurden dem Patienten jeweils entsprechend des Stimulationstests die Injektionen bzw. Tabletten verabreicht.

Die Wahl von 30-Minuten Intervallen gestattet nicht nur die Erkennung von Unterschieden in den Maximalwerten, sondern erlaubt auch die Beurteilung des zeitlichen Verlaufs der Konzentrationsänderungen der zu untersuchenden Hormone.

Nach der Entnahme des + 120 - Minuten Wertes wurde das Vollblut aller Proben bei 5000 UpM für 20' zentrifugiert, das Plasma abpipettiert und bis zur Hormonanalyse tiefgefroren.

Die Blutzuckerbestimmungen wurden für den IHGT jeweils am Testtag durchgeführt.

Nach Beendigung der drei Tests wurden die Patienten einer Monotherapie mit MADOPAR^R unterzogen. Dabei wurde die Behandlungsdosis individuell so weit gesteigert, wie es jeweils zur optimalen Behandlung des PAS nötig war. Die durchschnittliche Dosis betrug 462 ± 133 mg MADOPAR^R. Eine erneute Untersuchung (Nachuntersuchung) erfolgte bei zwölf der 20 Patienten jeweils sechs bis acht

Wochen nach Behandlungsbeginn. Es wurde dabei jeweils analog der Voruntersuchung verfahren, mit dem einzigen Unterschied, daß die Patienten zwischen den Testtagen nicht medikamentenfrei blieben, sondern die für sie jeweils individuell optimale Dosis MADOPAR^R verabreicht bekamen. Am Testtag blieben die Patienten, wie bei der Erstuntersuchung, nüchtern und medikamentenfrei. Die Bestimmung der Hormone in sämtlichen Proben eines jeden Patienten wurde in Duplikaten in ein und demselben Assay durchgeführt, um den Einfluß von Inter-Assay-Variation auszuschließen. Alle Hormone wurden radioimmunologisch bestimmt. Die Variationskoeffizienten (Intra-Assay und Inter-Assay) liegen bei allen verwendeten Verfahren unter 10%. Die untere Nachweisbarkeitsgrenze lag für GH bei 0,5 ng/ml, für PRL bei 0,6 ng/ml, für das TSH bei 0,39 µU/ml und für das Cortisol bei 10 ng/ml. Verwendet wurde für das GH ein laboreigener Assay (Quabbe, Berlin; verwendeter Antikörper Nr. R₁ Quabbe, verdünnt 1: 150 000). Nur das markierte Hormon wurde durch die Firma Sorin Biomedica, Gruppo Radiochimica, 13040 Saluggia, Italien, geliefert. Das PRL, TSH und das Cortisol wurden mittels handelsüblicher Kits bestimmt.

Prolactin-Kit: Sorin Biomedica, Gruppo Radiochimica
13040 Saluggia (Vercelli), Italien

TSH-Kit: Henning Berlin GmbH
Komturstr. 19/20
1000 Berlin 42

Cortisol-Kit: Fa. Clinical Assay
Division of Travenol Laboratories, INC
Cambridge, Massachusetts
USA

4. KRITIK DER METHODIK

4.1. Fehlende Kontrollgruppe

Da in diese Untersuchung keine Kontrollgruppe gesunder Probanden einbezogen wurde, verfügen wir nicht über eigene Informationen über die Normalwerte der Serumkonzentrationen der von uns untersuchten Hormone, weder unter Ruhebedingungen noch unter exogener hormoneller oder metabolischer Stimulation (Provokationswerte). Hierauf konnte nach Untersuchungen von HYPPÄ et al. (1978); SAITO et al. (1972); LUNDBERG et al. (1972); POLLERI et al. (1977); SHAW et al. (1978) verzichtet werden, bei denen die Basalwerte für GH, PRL, TSH und Cortisol sowohl bei Gesunden als auch bei Patienten mit PAS im Normbereich lagen.

Allerdings gibt es keine absolut festgesetzten Normalwerte für die einzelnen Hormone (MARTIN, REICHLIN, BROWN, 1972; EDDY et al., 1974; MALARKEY et al. 1974). Dies wird offensichtlich bei Berücksichtigung der großen Streubreite der in der Literatur angegebenen physiologischen Serumkonzentrationen bei Gesunden.

Im IHGT ist ein Maximalwert des GH < 10 ng/ml als pathologisch anzusehen (EDDY et al., 1974). Änderungen des PRL-Spiegels < 10 ng/ml sind als pathologisch anzusehen, da mehrere Autoren drei- bis viermal so hohe Werte mit einer Standardabweichung von ± 10 ng/ml angeben (LEEBAW et al., 1978; VERDE et al., 1979; WOOLF et al., 1977; ROSAK et al., 1982).

Für das Cortisol wurden von ROSAK et al. (1982) Maximalwerte von 261 ± 33 ng/ml angegeben und NATHAN et al. (1981) beschrieben Maximalwerte von 240 ± 15 ng/ml. Nach LABHART (1978) beträgt der minimale Anstieg des Plasmacortisol nach insulininduzierter Hypoglykämie $5,4 \mu\text{g}/100$ ml. Diese Befunde wurden auch von LANDON (1963) bestätigt.

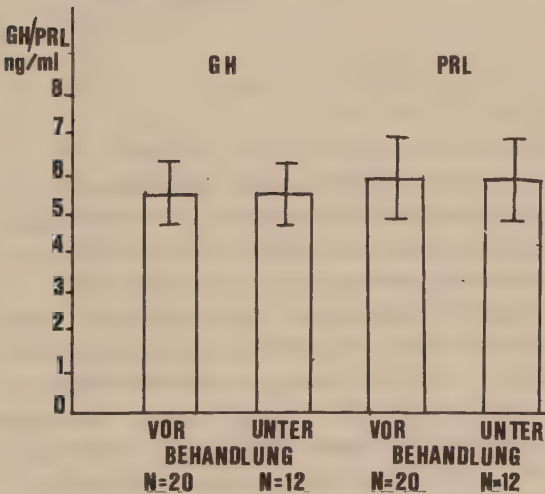
Im TRH-TEST sind Änderungen des TSH-Spiegels $< 5 \mu\text{U}/\text{ml}$ als abgeschwächt anzusehen. (LOOSEN und PRANGE, 1980). Normalwerte für das PRL sind weniger genau definiert (siehe später).

Basalwerte: In unserem Labor gelten folgende Basalwerte als normal: GH $\leq 1,0$ ng/ml; PRL ≤ 15 ng/ml; TSH $\leq 3,5$ μ U/ml und Cortisol ≤ 300 ng/ml.

Für das GH gibt es infolge episodischer Sekretion keine eigentlichen Basalwerte. Gesunde liegen aber spontan häufig unter 1 ng/ml. In Kollektiven gelten Mittelwerte unter 5 ng/ml als normal.

Die Abb. 5 gibt einen Überblick über die Basalwerte unseres Patientenkollektivs für die Hormone GH und PRL sowohl vor als auch unter der Therapie mit L-DOPA.

ABBILDUNG 5



Die Abbildung zeigt die Basalwerte des GH und des PRL vor und unter der Therapie. Die Basalwerte berechnen sich unter Berücksichtigung sowohl des - 30' - Wertes als auch des 0' - Wertes (Leerwert).

Unter der Therapie zeigten sich keine wesentlichen Unterschiede der Basalkonzentrationen.

4.2. Altersstruktur der Patienten

Auffallend ist die heterogene Altersstruktur unseres Patientenkollektivs. Es zeigte sich in unseren Auswertungen, daß bei unseren Patienten keine wesentlichen Differenzen hinsichtlich der Basalwerte der einzelnen Hormone bestanden, die auf die heterogene Altersstruktur der Patienten zurückzuführen wären. Dies steht in Übereinstimmung mit Befunden einiger Autoren, die für das GH, Cortisol und PRL sowohl unter Ruhe- als auch unter Stimulationsbedingungen keine altersspezifischen Abweichungen der Werte vom Normalbereich nachweisen konnten (VIBERTI et al., 1974; BLICHERT-TOFT et al., 1975; ROLANDI et al., 1982; DUDL et al., 1973).

Es konnte aus diesen Gründen darauf verzichtet werden, eine Korrektur in der Auswertung der Untersuchungsergebnisse vorzunehmen.

4.3. Versuchsablauf

Der Versuchsablauf mit jeweils einem freien Tag zwischen den Testtagen wurde so gewählt, um die Möglichkeit von Interaktionen zwischen den einzelnen Tests auszuschließen. Während die Patienten bei der Erstuntersuchung praktisch an allen drei Tagen unter gleichen Bedingungen im Krankenzimmer untersucht wurden, mußten die drei Tests im Rahmen der Nachuntersuchung des öfteren in verschiedenen Räumen durchgeführt werden. Grundsätzlich könnte die Umstellung auf jeweils andere Gegebenheiten sowie die Beeinflussung durch Störfaktoren (z.B. das Eintreten von anderen Personen in das Untersuchungszimmer) für jeden Patienten einen Streßfaktor darstellen, der theoretisch zu einer Veränderung im Verhalten der Hormonsekretion führen könnte (MASON et al., 1968; GREENE et al., 1970).

Eine weitere mögliche Fehlerquelle lag darin, daß bei einigen Patienten die initiale Venenpunktion (Legen des Verweilkatheters) im Ablauf der Untersuchung wiederholt werden mußte, da die

Infusion ins paravenöse Gewebe lief. Diese erneute Venenpunktion stellt einen Streßfaktor dar, der theoretisch die Hormonsekretion beeinflussen kann (NOEL et al., 1972; G. BROWN et al., 1978). Das Intervall von 30 Minuten zwischen den Blutabnahmen erlaubt die Beurteilung des zeitlichen Verlaufs der Sekretionsänderungen sowie das Erkennen von Sekretionsmaxima. Bei der Auswertung der Ergebnisse war deutlich erkennbar, daß die potentiellen Störfaktoren, denen die Patienten ausgesetzt waren und deren zeitliches Auftreten im Testprotokoll dokumentiert wurden, in keinem Fall zu einer registrierbaren Veränderung der Hormonsekretion im Sinne eines akuten Anstiegs oder Abfalls führten. Daher konnte bei der Auswertung der Testergebnisse auf die Aussonderung derartiger Versuchspersonen verzichtet werden.

4.4. Labortechnik

Obwohl sich die endokrinologischen Tests über einen Zeitraum von zwei Jahren erstreckten, wurden für die Hormonkonzentrationsbestimmungen der einzelnen Patienten jeweils die gleichen Ansätze der entsprechenden Radioimmunoassays benutzt. Sämtliche Untersuchungen wurden im gleichen Labor von jeweils dem gleichen Untersucher und jeweils mit dem gleichen Kit durchgeführt. Insbesondere sei betont, daß die intraindividuellen Bestimmungen vor und unter der Therapie jeweils mit dem gleichen Assay - Ansatz durchgeführt wurden. Sämtliche Hormonkonzentrationsbestimmungen wurden zweifach durchgeführt.

Durch die beschriebene Verfahrensweise waren eine Verfälschung der Testergebnisse und somit Fehlschlüsse in der Auswertung der Ergebnisse weitestgehend ausgeschlossen.

5. ERGEBNISSE

5.1. Verhalten der Basalwerte

Bei allen Patienten lagen die Basalkonzentrationen des GH, PRL, TSH und des Cortisol im Bereich der Norm.

Unter Berücksichtigung sowohl des -30'- als auch des 0'-Wertes (Leerwert) ergaben sich die folgenden Basalwerte:

GH $5,5 \pm 0,84$ ng/ml; PRL $5,7 \pm 0,9$ ng/ml; Cortisol $120,9 \pm 95$ ng/ml; TSH $1,3 \pm 0,2$ μ U/ml; $\bar{x} \pm$ SEM.

Diese Werte änderten sich unter der Therapie nicht wesentlich.

Es fand sich keine Altersabhängigkeit und geschlechtsspezifische Unterschiede fanden sich lediglich für den Basalwert des PRL

(Männer: $2,7 \pm 0,6$ ng/ml; Frauen: $6,5 \pm 1,6$ ng/ml; $p = \leq 0,05$).

5.2. Verhalten der Parkinsonsymptomatik

Die Tabelle 7 veranschaulicht das Ausmaß der parkinsontypischen motorischen Symptomatik und ermöglicht einen direkten Vergleich zwischen der Schwere der motorischen Störungen (Rigor, Tremor und Akinese) vor und unter der Therapie.

TABELLE 7

VOR BEHANDLUNG N = 20				UNTER DER BEHANDLUNG N = 13			
	$\bar{X}$	SD	BEREICH	$\bar{X}$	SD	BEREICH	MAX. ERREICHB. WERT (SCORE)
SYMPTOM SCORE	25,7	+ 8,9	12 - 51	16,1	+ 8,5	5 - 35	88
BEHINDERUNGS SCORE	30,9	+ 24,6	0 - 97	14,5	+ 15,2	0 - 51	132
RIGOR	1,3	+ 0,7	0 - 2	0,5	+ 0,5	0 - 1	3
TREMOR	1,0	+ 0,8	0 - 2	0,4	+ 0,7	0 - 2	3
AKINESE	1,4	+ 0,8	0 - 2	0,9	+ 0,6	0 - 2	3

DIE TABELLE VERANSCHAULICHT DAS AUSMASS DER MOTORISCHEN BEHINDERUNG SOWOHL VOR ALS AUCH UNTER DER THERAPIE. UNTER BEHANDLUNG ZEIGT SICH DIE ZU ERWARTENDE BESSERUNG DER MOTORISCHEN STÖRUNGEN.

Es läßt sich deutlich erkennen, daß die Mehrzahl der Patienten noch keine sehr stark ausgeprägte Symptomatik aufweist. Unter der Therapie ist, wie zu erwarten, eine deutliche Besserung der motorischen Störungen zu verzeichnen.

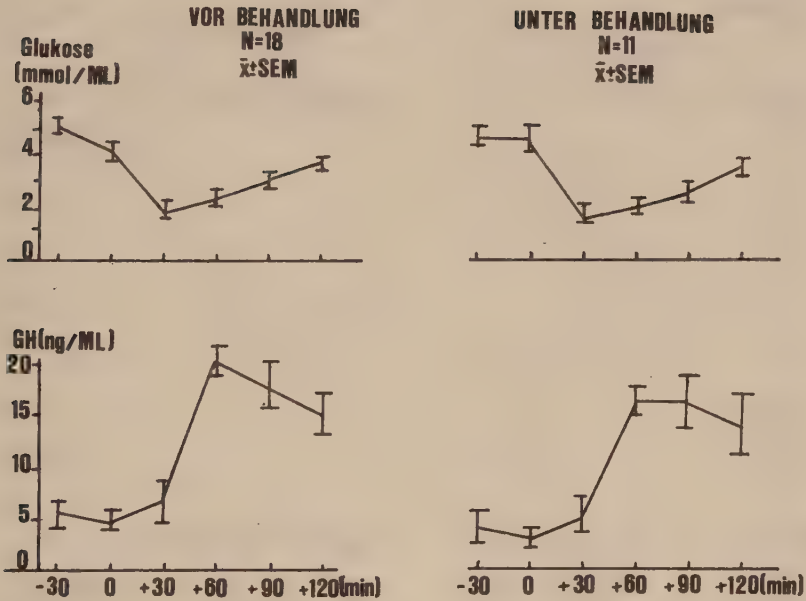
5.3. Basis- und Provokationswerte vor und unter der Therapie

Die Abbildungen 6a, 6b, 7, 8 zeigen die Ergebnisse der drei Tests sowohl vor als auch unter der Therapie.

Signifikante Unterschiede hinsichtlich der Basal-, Maximal- und Minimalkonzentrationen sowie hinsichtlich des zeitlichen Verlaufes zeigen sich nicht.

ABBILDUNG 6a

IHG-TEST



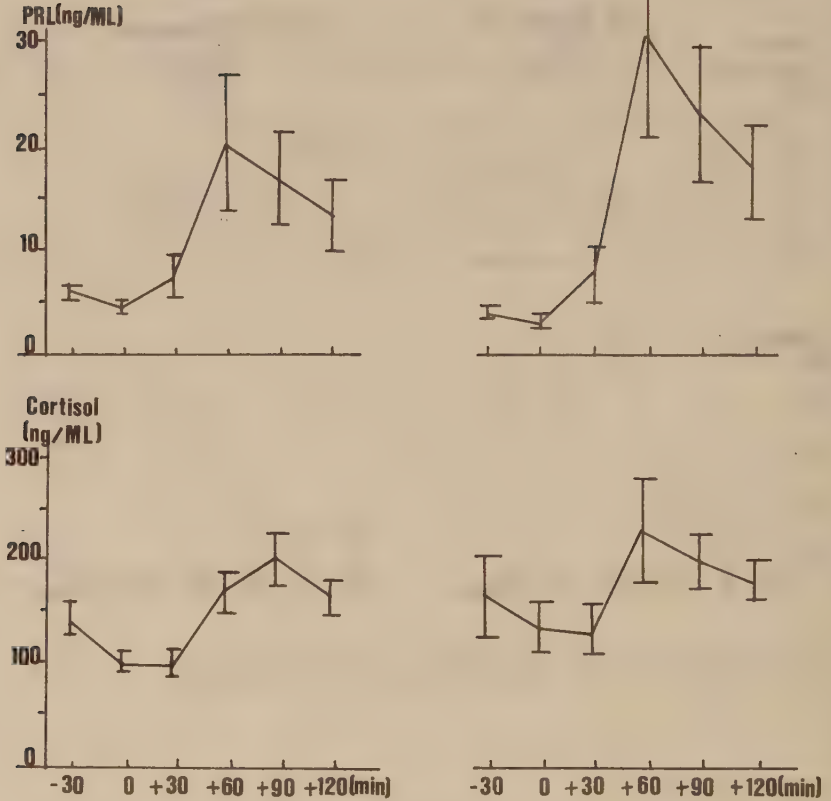
Die Abbildung demonstriert das Verhalten des Wachstumshormons und der Glukose im IHGT sowohl vor als auch unter der Therapie.

ABBILDUNG 56

IHG - TEST

VOR BEHANDLUNG
N=18
 $\bar{x} \pm \text{SEM}$

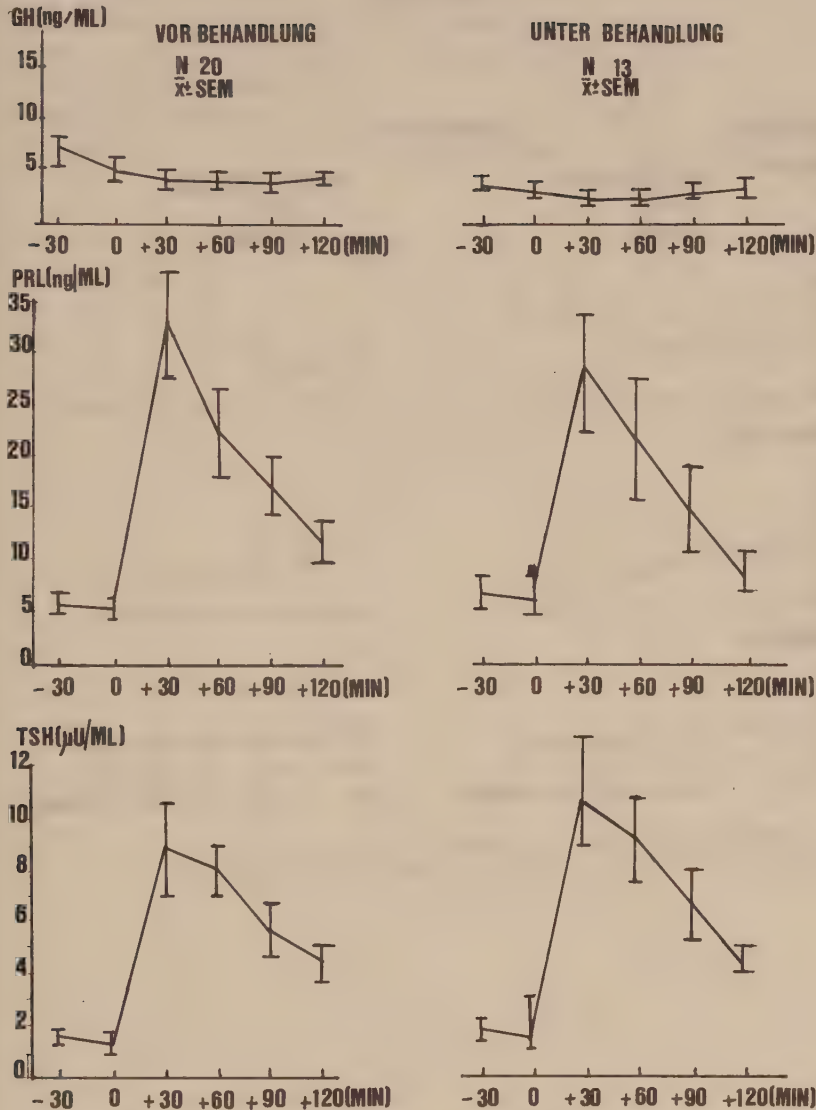
UNTER BEHANDLUNG
N=11
 $\bar{x} \pm \text{SEM}$



Die Abbildung demonstriert das Verhalten des Prolactin und des Cortisol im IHGT sowohl vor als auch unter der Therapie.

ABBILDUNG 7

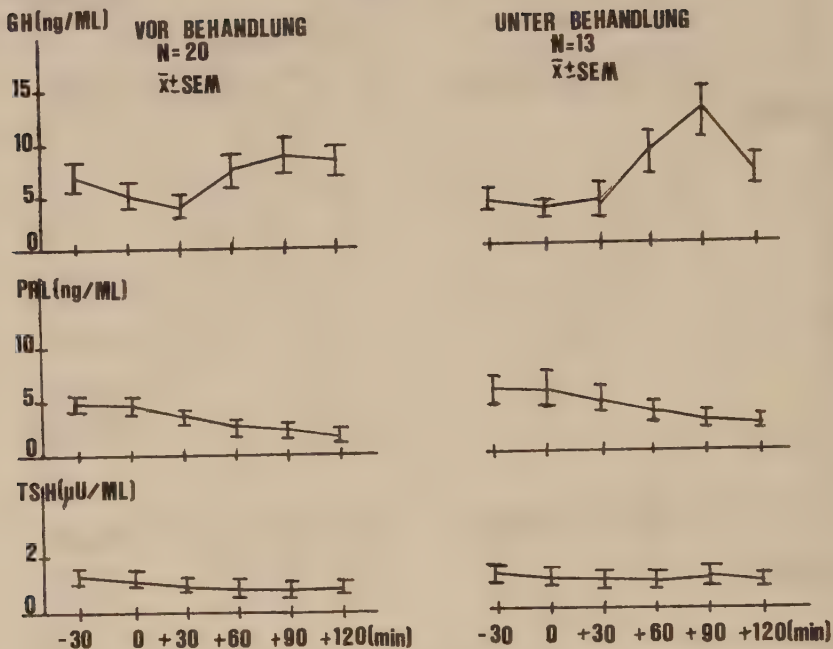
TRH-TEST



Die Abbildung demonstriert das Verhalten der Hormone GH, PRL und TSH im TRH - Test sowohl vor als auch unter der Therapie.

ABBILDUNG 8

L-DOPA TEST



Die Abbildung demonstriert das Verhalten der Hormone GH, PRL und TSH im L-DOPA Test sowohl vor als auch unter der Therapie.

Die zu erkennende Abnahme des basalen PRL im IHGT und der Anstieg des basalen TSH im TRH - Stimulationstest sind nicht relevant, da die Unterschiede zu gering und bei den anderen Tests nicht reproduzierbar waren.

Tabelle 8 erlaubt einen intraindividuellen Vergleich der Hormonkonzentrationen vor und unter der Therapie bei allen drei Tests.

TABELLE 8

INTRAINDIVIDUELLER VERGLEICH VOR UND UNTER DER THERAPIE

		VOR BEHANDLUNG $\bar{X} \pm \text{SEM}$	UNTER BEHANDLUNG $\bar{X} \pm \text{SEM}$	DIFFERENZ
INSULINHYPOTGLYKÄMIETEST				
GH ng/ml	Basalwert	2.1. $\pm$ 0,5	2.6 $\pm$ 0,7	n.s.
	Maximalwert	20.2 $\pm$ 1,5	17,8 $\pm$ 1,9	p 0,70
	Differenz	18.1 $\pm$ 1,7	15.2 $\pm$ 2.1	p 0,01
PRL ng/ml	Basalwert	4,4 $\pm$ 0,6	3.1 $\pm$ 0,5	p 0,05
	Maximalwert	29.5 $\pm$ 9.3	31.7 $\pm$ 9.1	n.s.
	Differenz	25.1 $\pm$ 9.1	28.6 $\pm$ 9.0	n.s.
Cortisol ng/ml	Basalwert	93.2 $\pm$ 34,7	126.9 $\pm$ 27.0	n.s.
	Maximalwert	191.0 $\pm$ 38.8	228.9 $\pm$ 51.2	n.s.
	Differenz	97.8 $\pm$ 33.4	101.3 $\pm$ 31.8	n.s.
TRH - TEST				
GH ng/ml	Basalwert	3.6 $\pm$ 1.1	2.6 $\pm$ 0.5	n.s.
	Maximalwert	4.4 $\pm$ 0.9	3.5 $\pm$ 1.2	n.s.
	Differenz	0.8 $\pm$ 1.0	0.9 $\pm$ 1.0	n.s.
PRL ng/ml	Basalwert	5.8 $\pm$ 1.4	5.8 $\pm$ 1.7	n.s.
	Maximalwert	38.3 $\pm$ 7.2	28.7 $\pm$ 6.0	n.s.
	Differenz	32.5 $\pm$ 6.5	22.9 $\pm$ 5.1	n.s.
TSH $\mu\text{U/ml}$	Basalwert	1.3 $\pm$ 0,3	1.9 $\pm$ 0,4	0,05
	Maximalwert	10.2 $\pm$ 1.7	11.6 $\pm$ 2.3	n.s.
	Differenz	8.9 $\pm$ 1.9	9.7 $\pm$ 2.1	n.s.

TABELLE 8

INTRAINDIVIDUELLER VERGLEICH VOR UND UNTER DER THERAPIE

	VOR DER BEHANDLUNG $\bar{X} \pm \text{SEM}$	UNTER BEHANDLUNG $\bar{X} \pm \text{SEM}$	DIFFERENZ
L-DOPA-TEST			
GH ng/ml	Basalwert	2.4 $\pm$ 0.6	
	Maximalwert	9.2 $\pm$ 2.2	
	Differenz	6.8 $\pm$ 2.2	
PRL ng/ml	Basalwert	5.0 $\pm$ 1.0	
	Maximalwert	2.5 $\pm$ 0.7	
	Differenz	- 2.5 $\pm$ 0.8	
TSH $\mu\text{U/ml}$	Basalwert	1.6 $\pm$ 0.2	
	Maximalwert	1.3 $\pm$ 0.3	
	Differenz	- 0.3 $\pm$ 0.2	
		2.6 $\pm$ 0.4	n.s.
		13.1 $\pm$ 3.0	n.s.
		10.5 $\pm$ 3.1	n.s.
		4.8 $\pm$ 1.4	n.s.
		2.4 $\pm$ 0.5	n.s.
		- 2.4 $\pm$ 1.0	n.s.
		1.4 $\pm$ 0.3	n.s.
		1.1 $\pm$ 0.2	n.s.
		- 0.3 $\pm$ 0.2	n.s.

5.4.

Korrelation zwischen Parkinsonsymptomen und Basalwerten
der Hormone

Die Basalwerte aller Patienten wurden sowohl auf eine Korrelation mit der globalen Symptomatik (motorische und psychische Störungen) als auch mit Teilaspekten wie Rigor, Tremor und Akinese untersucht.

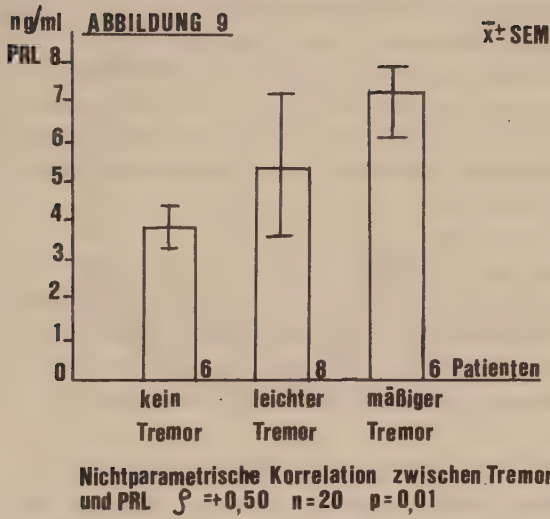
Es zeigte sich, daß die Basalwerte des GH, des TSH und des Cortisol weder mit dem globalen Schweregrad der Erkrankung noch mit einzelnen Aspekten korrelierten.

Bei der Voruntersuchung (vor der Behandlung mit MADOPAR^R) ergibt sich eine positive, statistisch jedoch nicht signifikante Korrelation zwischen den Basalwerten des PRL und der Global-symptomatik des PAS ($r = + 0,33$; $n = 20$; $p = 0,08$).

Für die Einzelsymptome zeigen sich zwischen der PRL-Konzentration und dem Rigor eine nicht signifikante negative Korrelation ($r = -0,23$), während eine positive, statistisch jedoch nicht signifikante Korrelation mit der Akinese bestand ($r = + 0,15$).

Hingegen ergibt sich bei der Voruntersuchung eine deutlich signifikante positive Korrelation zwischen den Basalwerten des PRL und dem Tremor ($r = + 0,50$; $p = 0,01$).

Dieses Verhalten wird in Abbildung 9 graphisch dargestellt.



Die Abbildung veranschaulicht die positive Korrelation zwischen der Intensität des Tremors und den Basalkonzentrationen des PRL. Es handelt sich um eine deutlich signifikante Korrelation.

Bei der Nachuntersuchung (unter der Behandlung mit MADOPAR^R) zeigten sich zwischen den Basalwerten des PRL und den Einzelsymptomen vergleichbare Korrelationen, die jedoch statistisch nicht signifikant waren.

5.5. Ergebnisse des L-DOPA Tests

Erwartungsgemäß kam es bei sämtlichen Patienten sowohl vor als auch unter der Therapie nach Gabe von L-DOPA zu einer Konzentrationsabnahme des PRL und des TSH. Für diese beiden Hormone wurden keine Korrelationen mit den Symptomen des PAS berechnet, da es bei allen Patienten zu einer Konzentrationsabnahme auf Werte kam, die niedriger als die Basalwerte waren und an der Nachweisbarkeitsgrenze des verwendeten Assays lagen.

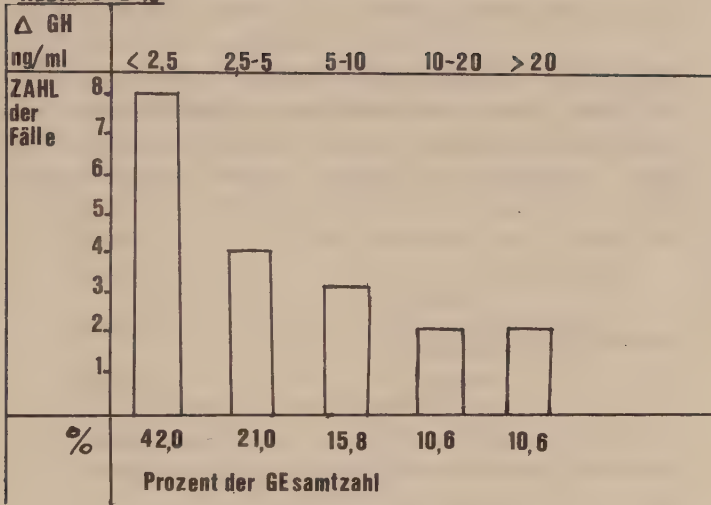
Vielfältiger war die Wirkung des L-DOPA auf das GH. Zwar kam es hier zu dem erwarteten Anstieg der Plasmakonzentration, jedoch betrug die durchschnittliche Zunahme 7,1 ng/ml, was eine deutliche Abweichung nach unten von den in der Literatur veröffentlichten Werten bedeutet (EDDY et.al. 1974).

Auffallend ist die Tatsache, daß die Standardabweichung ($\pm 9,5$ ng/ml) größer ist als das Mittel, was heißt, daß viele Patienten mit sehr hohen und viele Patienten mit sehr niedrigen Werten existieren, wobei der Bereich um den Mittelwert relativ unterrepräsentiert wird.

Es kann hieraus auf eine Abweichung der Befunde von der Normalverteilung geschlossen werden.

Eine Verteilung der Patienten hinsichtlich der Größe ihrer GH-Ausschüttung zeigt die Abbildung 10.

ABBILDUNG 10



Die Abbildung demonstriert die GH-Konzentrationsänderungen unter Gabe von L-DOPA (500 mg oral verabreicht). Auffallend ist der hohe Prozentsatz derjenigen Patienten, die einen sehr geringen Konzentrationsanstieg zeigten.

Es ist ersichtlich, daß insgesamt zwölf von 19 Patienten (63%), verglichen mit Werten in der Literatur (EDDY, 1974), deutlich abnorm niedrige Anstiege der GH-Konzentration auf die Applikation von L-DOPA zeigen ($\Delta \text{GH} < 5 \text{ ng/ml}$). Eine signifikante Altersabhängigkeit ließ sich bei diesem Patientenkollektiv nicht nachweisen ($r = + 0,16$; $p = 0,26$).

Während sich im L-DOPA Test zwischen der Globalsymptomatik sowie Rigidität und Akinese und den Konzentrationsveränderungen des GH keine Korrelationen demonstrieren lassen, findet sich hingegen eine signifikante negative Korrelation zwischen den Konzentrationsänderungen des GH (ΔGH) und dem Tremor ($\rho = - 0,58$; $p = 0,005$).

5.6. Ergebnisse des IHG - Tests

Im IHGT zeigte das GH bezüglich seines Anstiegs und der Mittelwerte das zu erwartende Verhalten, wobei die Anstiegsgröße etwa den von anderen Autoren angegebenen Werten entspricht (CAVAGNINI, 1972; MALARKEY, 1974).

Bei der Voruntersuchung erreichte nur ein Patient einen Wert, der unter 10 ng/ml lag. Unter der Behandlung mit MADOPAR^R trat dieser Fall bei normalgewichtigen Patienten dreimal ein. Nach EDDY (1974) sind Spitzenwerte unter 10 ng/ml als pathologisch zu betrachten.

Es fanden sich keine signifikanten Korrelationen zwischen Globalsymptomatik, funktioneller Behinderung oder Einzelsymptomen des PAS und dem Verhalten des GH.

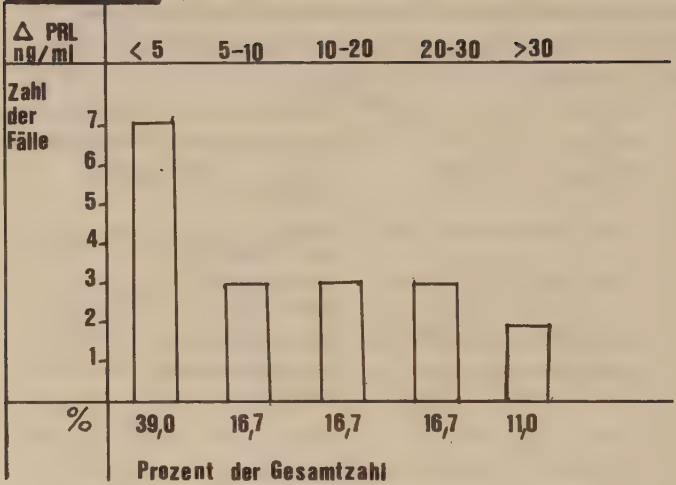
Ein altersspezifisches Verhalten zeigte sich nicht, während sich hingegen ein geschlechtsspezifisches Verhalten des GH im IHGT demonstrieren läßt (ΔGH Männer: $22,4 \pm 2,6 \text{ ng/ml}$; Frauen: $12,3 \pm 1,9 \text{ ng/ml}$; $p = 0,01$). Dieses Verhalten läßt sich auch unter Therapiebedingungen demonstrieren.

Im Gegensatz zum L-DOPA Test ist im IHGT auch das Verhalten des PRL von Interesse. Der durchschnittliche Anstieg des PRL lag mit 18,6 ng/ml im Normbereich. Ebenso wie für das GH im L-DOPA Test zeigte sich auch hier für das PRL, daß die Standardabweichung größer war als das Mittel ($\pm 25,3$ ng/ml), woraus wiederum auf eine Abweichung von der Normalverteilung geschlossen werden kann.

Die Abbildung 11 zeigt, daß 39% der Patienten Konzentrationsanstiege zeigten, die unter 5 ng/ml betrugen und damit außerhalb des Normbereichs liegen, wie er von folgenden Autoren angegeben wird:

WOOLF et al., 1977	Anstieg von 45 ± 11 ng/ml
VERDE et al., 1979	Anstieg von 120-600% des Basalwertes
KOPELMANN et al., 1979	Anstieg von $476 \pm 68\%$ des Basalwertes
LANCRANJAN et al., 1978	Maximalwerte $29,8 \pm 5,8$ ng/ml
ROSACK et al., 1982	$28,1 \pm 7,1$ ng/ml
LEEBAW et al., 1978	Maximalwerte $78,2 \pm 35,1$ ng/ml

AB BILDUNG 11



Die Abbildung demonstriert die Prolactinkonzentrationsänderungen unter insulininduzierter Hypoglykämie. Auffallend ist, daß es bei 39% der Patienten zu PRL-Anstiegen kam, die deutlich unterhalb der angegebenen Norm liegen.

Für das PRL zeigte sich wiederum keine Abhängigkeit vom Alter ($r = -0,11$; $p = 0,33$). Frauen zeigten geringere Anstiege. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant.

Bei der Wiederholung des Tests unter der Therapie war der PRL-Anstieg auf insulininduzierte Hypoglykämie nur unsignifikant höher als vor Beginn der Therapie.

Bei Patienten, die im IHGT einen PRL-Anstieg von weniger als 10 ng/ml zeigten, lag der PRL-Anstieg auf TRH Stimulation bei $27,7 \pm 3,8$ ng/ml und somit nicht signifikant unter dem Anstieg derjenigen, die im IHGT einen PRL-Anstieg von mehr als 10 ng/ml zeigten.

Auffallend waren die Befunde von zwei Patienten, bei denen sich die PRL-Anstiege im Vergleich zu denen vor der Therapie verdoppelt bzw. vervierfacht hatten, ohne daß die Hypoglykämie hier ausgeprägter war als bei der Erstuntersuchung. Bei diesen Patienten lagen die Werte für das GH im IHGT unter der Therapie im Normbereich. Zwischen den Konzentrationsänderungen des PRL und der Globalsymptomatik und Einzelsymptomen des PAS bestanden keine Korrelationen.

Die Veränderungen der Cortisolwerte ($108 \pm 20,1$ ng/ml) sowie der Cortisolspitzenkonzentrationen ($208,1 \pm 95,6$ ng/ml) lagen im Normbereich, wenn auch geringer als von anderen Autoren angegeben (ROSACK et al., 1982; NATHAN et al., 1981). Ein alters- oder geschlechtspezifisches Verhalten ließ sich nicht demonstrieren.

Die Cortisolkonzentrationen korrelieren nicht mit der Global-symptomatik. Es bestehen eine schwache positive, nicht signifikante Korrelation mit dem Tremor ($r = 0,22$; $p = 0,20$) sowie eine nicht signifikante negative Korrelation mit der Akinesie ($r = -0,07$; $p = 0,39$).

Hingegen fand sich zwischen dem Verhalten des Cortisol und der Rigidität eine signifikante negative Korrelation ($r = -0,49$; $p = 0,03$).

5.7. Ergebnisse des TRH - Tests

Bei der Voruntersuchung der Patienten ohne spezifische Behandlung lagen die Maximalwerte für das TSH ($10,2 \pm 1,7$ μ U/ml) sowie die TSH-Anstiege ($8,9 \pm 1,9$ μ U/ml) im Bereich der für Gesunde angegebenen Norm. Bei drei Patienten mit euthyreoter Stoffwechsellaage lagen die TSH-Anstiege nach TRH-Stimulation unter 5 μ U/ml (58, 68 und 76 Jahre alt).

Die Änderungen der PRL-Konzentrationen ($29,8 \pm 4,7$ ng/ml) sowie die Werte der maximalen PRL-Konzentrationen ($34,7 \pm 5,2$ ng/ml) lagen in dem von KIRKEGAARD et al. (1981) und RABEY et al. (1981) angegebenen Normbereich. Hingegen werden von EISLER et al. (1981), ROLANDI et al. (1980 und 1982) sowie MARTINEZ-CAMPOS (1982) höhere Werte angegeben.

Altersspezifisches Verhalten ließ sich nicht demonstrieren, jedoch zeigten Frauen einen größeren Anstieg des PRL als Männer (Δ PRL♂: $19,6 \pm 3,4$ ng/ml; Δ PRL♀: $39,0 \pm 7,4$ ng/ml; $p = < 0,05$)

Dieses Verhalten ließ sich unter spezifischer Therapie nicht demonstrieren. Gemäß der von LINNOILA et al. (1979) angegebenen Kriterien, nach denen bei Frauen PRL-Anstiege unter 25 ng/ml und bei Männern unter 15 ng/ml als pathologisch anzusehen sind, zeigten in unserem Patientenkollektiv sechs Patienten (ein Mann, fünf Frauen) einen pathologisch niedrigen PRL-Anstieg.

Für die gesamte Gruppe zeigten sich keine signifikanten Veränderungen der GH-Konzentrationen. Allerdings hatten vier Patienten einen GH-Anstieg von mehr als 5 ng/ml, wobei wiederum zwei dieser Patienten unter spezifischer Therapie einen vergleichbaren Anstieg zeigten.

Ein GH-Anstieg über 5 ng/ml ist gemäß MAEDA et al (1975), BRAMBILLA et al. (1978) und LOOSEN und PRANGE (1980) als pathologisch zu betrachten.

Für keines der untersuchten Hormone (GH, PRL, TSH) fand sich eine signifikante Korrelation mit der parkinsontypischen Symptomatik oder der für die Erkrankung typischen funktionellen Behinderungen.

6.

DISKUSSION

6.1.

Allgemeine Diskussion

Die Hauptaufgabe dieser Arbeit bestand darin, neuroendokrinologische Parameter bei Parkinson-Kranken zu untersuchen. Die neuroendokrinologischen Untersuchungen boten sich insbesondere deshalb an, weil die Releasinghormone der von uns untersuchten Hormone auch unter einer dopaminergen Kontrolle stehen.

Die in der Literatur zitierten neuroendokrinologischen Auffälligkeiten beim Parkinsonsyndrom sind teilweise widersprüchlich. Daher schien es sinnvoll, zu versuchen, durch eine eigene Untersuchung an Patienten mit Parkinsonsyndrom endokrinologische Störungen entweder auszuschließen oder näher zu verifizieren. Weiterhin gibt es bisher nach unserer Kenntnis keine Untersuchungen, die bezüglich der beschriebenen Parameter intraindividuell den behandelten mit dem unbehandelten Zustand vergleichen.

Um beurteilen zu können, ob die in dieser Untersuchung vor- und unter der Therapie ermittelten Hormonkonzentrationen als physiologisch anzusehen sind, müssen sämtliche Werte mit den in der Literatur angegebenen Werten verglichen werden, da keine eigene altersentsprechende Kontrollgruppe untersucht wurde. Dabei können Folgerungen lediglich aus Abweichungen unserer Befunde vom allgemein angegebenen Normbereich gezogen werden.

Bisher gibt es wenig Erkenntnisse über biochemische Unterschiede bei Parkinson-Patienten mit unterschiedlich ausgeprägter Symptomatik (MARKIANOS et al., 1982). Aus diesem Grund wurde in dieser Arbeit versucht, Korrelationen zwischen körperlichen Funktionsstörungen und Hormon- bzw. Transmitter-Veränderungen nachzuweisen.

Die Basalwerte des PRL zeigen, wie in Abb. 9 dargestellt, eine positive Korrelation mit dem Tremor.

Vergleichbare Ergebnisse wurden von AGNOLI et al. (1981) berichtet, in deren Untersuchungen sich auch zeigte, daß Patienten mit hohen PRL-Werten nicht auf eine Therapie mit L-DOPA ansprachen.

Da das PRL einer dopaminerg-inhibitorischen Kontrolle unterliegt, stehen diese Befunde in Einklang mit der Hypothese, daß beim Parkinsonsyndrom eine generalisierte Dopaminverarmung vorliegt (BARBEAU et al., 1975; EISLER et al., 1981). Nach SHAW et al. (1978) besteht keine Korrelation zwischen PRL-Basalwerten und Globalsymptomatik.

Es zeigte sich bei unseren Untersuchungen, daß zwischen der Erkrankungssymptomatik wie Akinese, Tremor und Rigidität und hormonalen Parametern (Cortisoländerungen im IHGT, GH-Änderungen im L-DOPA Test) eine unabhängige Beziehung bestehen könnte. Dabei lassen sich diese Beziehungen, zumindest durch diese Arbeit nicht beweisbar, nicht auf Störungen eines einzigen Neurotransmittersystems zurückführen, da sowohl die Basalwerte als auch die durch Hypoglykämie, TRH-Stimulation und durch L-DOPA verursachten hormonalen Veränderungen durch mehrere Neurotransmitter modifiziert werden.

6.3.

Zum Insulinhypoglykämietest

In unserer Untersuchung ist der Effekt der Hypoglykämie auf das GH so, wie bereits von von WERDER et al. (1970) und CAVAGNINI et al. (1972) beschrieben, normal, während der Einfluß der Hypoglykämie auf das PRL variabel ist, wie in Abb. 11 dargestellt.

Bei über 50% der Patienten kam es zu PRL-Anstiegen unter 10 ng/ml, was gemäß der zitierten Literatur als pathologisch zu betrachten ist. Die sehr geringen PRL-Anstiege einiger Patienten lassen sich nicht durch eine Dopaminverarmung im tubero - infundibulären System erklären, da es, gemäß der allgemeinen Annahme einer inhibitorischen dopaminergen PRL-Steuerung zu einem stärkeren Anstieg des PRL kommen müßte.

Die Tatsache, daß es bei Parkinson-Patienten im TRH-Test nicht zu einer wesentlichen Abnahme des PRL-Anstiegs kommt, gibt Anlaß zu der Hypothese, daß die verantwortlichen Neuronen funktionell vor dem tubero - infundibulär dopaminergen System liegen.

Die Infusion von Dopamin (LEEBAW et al., 1978 a) sowie der Dopamin-Agonist Lergotril (LEEBAW et al., 1978 b) hemmen den PRL-Anstieg auf Hypoglykämie. Der Wirkungsmechanismus könnte im Bereich der Eminentia mediana und/oder der Hypophyse liegen.

Verabreichung des zentral wirksamen α -Blockers Guanfacin (LANCRANJAN et al., 1978) und des zentral wirksamen Serotonin-Rezeptor-Blockers Methergolin (NATHAN et al., 1981) führen zu einer Hemmung des PRL-Anstiegs auf Hypoglykämie, während das die Serotonin-Aufnahme hemmende Fluoxitin die durch Hypoglykämie induzierte PRL-Sekretion erhöht (MASALA et al., 1979).

Diese Befunde weisen darauf hin, daß der bei 50% unserer Patienten gefundene geringe PRL-Anstieg auf Hypoglykämie nicht auf einem Dopamin-, sondern vielmehr auf einem noradrenergen oder serotoninergen Defizit im Hypothalamus beruhen dürfte, was mit den bereits angeführten morphologischen und biochemischen Befunden in Einklang steht.

Weiterhin dürfte dies ein Hinweis dafür sein, daß es sich bei der Parkinson Erkrankung um eine generalisierte degenerative Erkrankung handelt, die nicht auf das dopaminerge System beschränkt ist.

Abb. 11 zeigt eine erhebliche Abweichung von der Normalverteilung, was darauf schließen läßt, daß nur eine Untergruppe der Patienten, die durch keine spezifischen klinischen Konstellationen gekennzeichnet ist, dieses abnorme Verhalten aufweist. Der Cortisol-Anstieg auf Hypoglykämie lag, wie von WERDER et al. (1970) beschrieben, in dieser Untersuchung im Normbereich, was darauf schließen läßt, daß es bei der Parkinson-Erkrankung nicht zu einer signifikanten Störung des corticosteroiden Steuerungsmechanismus kommt.

6.4. Zum TRH - Test

Der TSH-Anstieg auf TRH-Stimulation lag bei unserer Gruppe im Normbereich. Zwar zeigten drei von 19 Patienten mit TSH-Anstiegen $< 5 \mu\text{U/ml}$ eine abgeschwächte Reaktion, was allerdings nicht unbedingt auf die Parkinson-Erkrankung zurückzuführen ist. SNYDER und UTIGER (1972) beschrieben mit zunehmendem Alter einen abnehmenden TSH-Anstieg auf TRH-Stimulation. Ähnliche Beobachtungen wurden von McCAUL et al. (1974) und SCHALCH et al. (1972) gemacht. Es muß allerdings erwähnt werden, daß es nach MARTINEZ-CAMPOS et al (1982) bei euthyreoten Patienten mit PAS zu einem abgeschwächten TSH-Anstieg nach TRH-Stimulation kommt. Allerdings könnte es sich bei diesen Befunden um ein Artefakt handeln, da die Kontrollgruppe dieser Studie nicht genau altersentsprechend ist.

Mit Ausnahmen von Studien von BERGER et al. (1981) gibt es keine Untersuchungen über eine Prävalenz von Hypothyreosen bei Parkinson-Patienten.

Verglichen mit Untersuchungen von LINNOILA et al. (1979) war der PRL-Anstieg auf TRH-Stimulation bei sechs der von uns untersuchten Patienten anomal gering. MARTINEZ-CAMPOS et al. (1982) und LAVIN et al. (1981) beschrieben für unbehandelte Parkinson-Patienten ebenfalls einen abgeschwächten PRL-Anstieg, während EISLER et al. (1981) im Vergleich zu der von ihnen untersuchten Kontrollgruppe keinen Unterschied fanden.

Der in unserer Untersuchung festgestellte subnormale Prolactin-Anstieg auf TRH-Stimulation läßt sich nicht mit der Hypothese vereinbaren, daß beim PAS das tubero-infundibuläre System im Sinne einer Dopaminverarmung betroffen ist, da gemäß SPAULDING et al. (1972), NOEL et al. (1973) und BURROW et al. (1974) das L-Dopa auf das PRL und TSH einen hemmenden Effekt hat und es somit beim PAS vielmehr zu einem verstärkten Anstieg des PRL auf TRH-Stimulation kommen müßte. Die Wirkung einer L-DOPA Behandlung auf das PRL und das TSH-Verhalten nach TRH-Stimulation ist äußerst schwierig zu beurteilen, da es wesentlich auf die Zeitspanne zwischen der L-DOPA Gabe und dem durchgeführten Test ankommt.

Wird - wie in unserer Untersuchung geschehen - das L-DOPA zuletzt am Abend vor dem Stimulationstest gegeben, so dürfte das Testergebnis eher Ausdruck des allgemeinen Behandlungsergebnisses sein, während bei Gabe des L-DOPA unmittelbar vor Beginn des Stimulationstests wohl eher der direkte Effekt des Medikamentes untersucht wird. Ebenso wie in unserer Untersuchung fanden sich in Untersuchungen von LAVIN et al. (1981) keine Hinweise auf ein durch Medikation mit L-DOPA spezifisch modifiziertes Verhalten des TSH und PRL auf TRH-Stimulation.

Es gibt keine Hinweise darauf, daß eine dopaminerge Langzeitbehandlung die Konzentrationen der Schilddrüsenhormone beeinflußt (WINGERT und HERSHMAN, 1979; BERGER und KELLY, 1981).

Bei dem bei vier der von uns untersuchten Patienten auftretenden GH-Anstieg auf TRH-Stimulation handelt es sich vermutlich um ein unspezifisches Verhalten, das nicht in Zusammenhang mit dem PAS steht. Ein derartiger Anstieg wurde für Akromegalie (IRIE et al., 1972; SCHALCH et al., 1973) beschrieben.

Nach MAEDA et al. (1975); TAKAHASHI et al. (1975) und BRAMBILLA et al. (1978) kann es auch bei Patienten mit Depressionen zu einem GH-Anstieg auf TRH-Stimulation kommen. Bei unseren vier Patienten könnte es sich um eine Reaktion auf Stress handeln.

In einer Untersuchung von 20 Patienten mit PAS fanden MARTINEZ-CAMPOS et al. (1982) in keinem Fall einen GH-Anstieg auf TRH-Applikation.

6.5. Zum L-Dopa Test

In der Literatur gibt es zahlreiche Hinweise auf den stimulierenden Effekt des L-DOPA auf das GH, sowohl bei Gesunden als auch beim PAS (BOYD et al., 1970; SIRTORI et al., 1972; SAITO et al., 1972). Kontrovers ist es jedoch, ob der GH-Response auf L-DOPA bei Patienten mit Parkinson-Erkrankung im Vergleich zu dem Gesunder abgeschwächt ist.

Es liegen keine vergleichenden Untersuchungen vor zwischen unbehandelten Parkinson-Patienten und altersentsprechenden Kontrollgruppen Gesunder.

Während MALARKEY et al. (1974) und AGNOLI et al. (1981) einen abgeschwächten GH-Response auf L-DOPA und DEBONO et al. (1975) und SHAW et al. (1976) einen abgeschwächten

GH-Anstieg auf Bromocriptin fanden, beschrieben PARKES et al. (1976) und DEBONO et al. (1977) hingegen eine von Patientenalter, Therapiedauer und Therapieeffekt unabhängige normale GH-Reaktion auf L-DOPA Therapie.

Mehrere Autoren (SIRTORI et al., 1972; KYTÄMÖKI et al., 1973) beschrieben eine große Vielfältigkeit der GH-Reaktion auf L-DOPA (Standardabweichung größer als das Mittel), wie wir sie auch in unserer Patientengruppe fanden. Hieraus kann geschlossen werden, daß lediglich eine Untergruppe der Patienten dieses abnorme Verhalten aufweist.

Für das GH zeigte sich eine negative Korrelation mit dem Tremor. Wie bereits in Zusammenhang mit den Basalwerten für das PRL erwähnt, zeigt sich auch hier die Notwendigkeit, vielmehr einzelne parkinsontypische Störungen wie Tremor, Rigor und Akinese als die Gesamtsymptomatik des PAS zu untersuchen und zu beurteilen.

Es wurde an mehreren Beispielen in dieser Arbeit gezeigt, daß zwischen parkinsontypischen Störungen und hormonalen Parametern signifikante Korrelationen bestehen.

Im L-DOPA Test korreliert die Schwere des Tremors mit den basalen PRL-Werten und der Konzentrationsänderung des GH, während sich im Insulinhypoglykämietest eine negative Korrelation zwischen der bestehenden Rigidität und der Konzentrationsänderung des Cortisol demonstrieren läßt.

Es ist uns nicht möglich, die beschriebenen Korrelationen im Sinne einer Modifikation eines einzelnen Neurotransmittersystems, insbesondere des Dopamins, zu erklären, da die Hormonkonzentrationen sowohl unter Basal- als auch unter Stimulationsbedingungen einer durch mehrere Neurotransmitter modifizierten komplexen Steuerung unterliegen.

Es gibt wenige Kenntnisse über biochemische Unterschiede zwischen Parkinson-Patienten mit überwiegender Akinese und solchen, bei denen der Tremor das Hauptsymptom darstellt.

MARKIANOS et al. (1982) konnten demonstrieren, daß sich diese Patienten hinsichtlich ihres Serotonin- und Noradrenalin-Metabolismus unterscheiden.

Die sich aus dieser Arbeit ergebende Notwendigkeit, die beim PAS bestehenden Korrelationen zwischen elementaren motorischen Störungen und Hormonveränderung zu untersuchen, wird unterstützt von Befunden von van PRAAG et al. (1975), die demonstrierten, daß die Abnahme des "Dopamin-Turnover" lediglich mit dem Ausmaß der motorischen Einschränkungen korrelieren, nicht aber mit der Globalsymptomatik oder der mit dem PAS einhergehenden Depressivität.

Allgemein zeigt es sich, daß die beim PAS auftretenden endokrinen Störungen und Veränderungen geringfügig und in Hinblick auf Nebenwirkungen der Langzeittherapie ohne größere Bedeutung sind, wobei es nicht möglich ist, diese Veränderungen ausschließlich auf ein Dopamindefizit zurückzuführen.

7. ZUSAMMENFASSUNG

1. Zwanzig unbehandelte Patienten mit Parkinsonsyndrom wurden einem Insulinhypoglykämie-, Thyroxinreleasinghormon- und L-DOPA-Stimulationstest unterzogen. Dabei war der L-DOPA-Test jeweils der letzte der drei durchgeführten Tests. Untersucht wurde das Verhalten des Wachstumshormon, Cortisol, Thyreoidea stimulierenden Hormons und des Prolactin bei den genannten Stimulationstests.
2. Dreizehn der zwanzig Patienten wurden unter einer für sie optimalen Therapie mit MADOPAR[®] in identischer Weise untersucht.
3. Hinsichtlich des Verhaltens der untersuchten Hormone fanden sich keine Unterschiede zwischen unbehandelten und mit MADOPAR[®] optimal therapierten Patienten.
4. Mehr als 50% der untersuchten Patienten hatten geringe (< 10 ng/ml.) Prolactin-Anstiege im Insulinhypoglykämietest. Dies ist nicht durch einen Dopaminmangel zu erklären, da dieser einen verstärkten Prolactin-Anstieg bewirken müßte. Es muß eine Störung im noradrenergen und/oder serotoninergen System postuliert werden.
5. Der geringe bis normale Anstieg des Prolactin und Thyreoidea stimulierende Hormons auf Thyroxinreleasinghormon-Stimulation legt den Schluß nahe, daß im tuberoinfundibulären System kein Dopaminmangel existiert.
6. Im L-Dopa Test zeigten 63% der Patienten Wachstumshormon-Anstiege von unter 5 ng/ml.
7. Die Prolactin-Basalwerte korrelierten positiv mit dem Tremor. Im L-Dopa Test zeigt das Wachstumshormon eine negative Korrelation mit dem Tremor.

8. LITERATURVERZEICHNIS

- Agnoli, A., Baldassarre, M., Ruggieri, S., Falaschi, P., Urso, R.D., Rocco, A.: Prolactin Response as an Index of Dopaminergic Receptor Function in Parkinson's Disease. *J. Neural. Transm.* 52, 123-134 (1981)
- Angst, J., Battegay, R., Bente, D., Berner, P., Broeren, W., Cornu, F., Dick, P., Engelmeier, M.P., Heimann, H., Heinrich, K., Helmchen, H., Hippus, H., Pöldinger, W., Schmidtlin, P., Schmidt, W., Weis, P.: Das Dokumentationssystem der Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie (AMP). *Arzneimittelforschung* 19, 399-405 (1969)
- Aschner, B.: Über die Funktion der Hypophyse; *Pfluegers Arch. Ges. Physiol.* 146: 1, 1912
- Axelrod, J.: (1974) "The neurosciences: Third Study Program". (F.O. Schmitt and F.G. Worden, eds.) pp. 863 - 876, MIT Press, Cambridge, Massachusetts
- Bak, I.J.: The ultrastructure of the substantia nigra and caudate nucleus of the mouse and the cellular localization of the catecholamines. *Experimental Brain Research* 3, 40 - 57 (1967)
- Barbeau, Sourkes, Murphy: Les catécholamines dans la maladie de Parkinson In: Monoamines et système nerveux central. Sympos. Bel-Air-Genève, September 1961
- Barbeau, A. et al.: Uptake and efflux of 14-C-dopamine in platelets: evidence for a generalized defect in Parkinson's disease. *Neurology (Minneapolis)* 25 (1): 1 - 9, 1975
- Barr, M.L.: The ultrastructure of the substantia nigra and caudate nucleus of the mouse and the cellular localization of catecholamines. *Experimental Brain Research* 3, 40 - 57 (1967)

Barr, M.L.:

The human nervous system

Harper and Row, Publishers

New York, Evanston, San Francisco, London, 1972

Berger, J.R., Kelley, R.E.: Thyroid function in Parkinson disease. *Neurology* 31, 93 - 95 (1981)

Bernheimer, Birkmayer, Hornykiewicz: Verteilung des 5-Hydroxytryptamins (Serotonin) im Gehirn des Menschen und sein Verhalten bei Patienten mit Parkinson-Syndrom. *Klinische Wochenschrift* 39, 1056 (1961)

Bernheimer, H., Birkmayer, W., Hornykiewicz, O.: Zur Biochemie des Parkinson Syndroms des Menschen. *Klin. Wschr.* 410, 465-469 (1963)

Bertler, Rosengren

Occurance and distribution of dopamine in brain and other tissues.

Experientia (Basel) 15 (1959), 10

Bertler et al.:

On the distribution in brain in monoamines

and of enzymes responsible for their formation.

Experientia (Basel) 15 (1960), 382

Bertler et al: "Bound" and "free" Catecholamines in the brain.

Acta Phys. Scand. 50, 113 - 118 (1960)

Birkmeyer, Hornykiewicz, O.: Der $L_{3,4}$ -Dihydroxyphenylalanin (= DOPA) - Effekt bei der Parkinson Akinese.

Wiener Klin. Schr. 73, 787 (1961)

Birkmayer, W., Danielsczyk, W., Neumayer, E., Riederer, P.:

Nucleus ruber and L-Dopa-psychosis. Biochemical post mortem findings. *J. Neural Transm.* 35, 93-116 (1974)

Blaschko, H., Richter, D., Schlossmann, H.:

The oxydation of adrenaline and other amines.

Biochem. J. 31 (1937), 2187

Blichert-Toft, M.: Corticotropin in Secretion in Old Age. Acta

Endocrinol. 78, Suppl. 195, 1-155 (1975)

Boyd, A.E., Lebovitz, H.E., Pfeiffer, J.B.: Stimulation of

Human-Growth-Hormone Secretion by L-Dopa. New Eng. J. Med.

283, 1425-1429 (1970)

Boyd, A.E., Lebovitz, H.E., Feldmann, J.M.: Endocrine

Function and Glucose Metabolism in Patients with

Parkinson's Disease and their Alteration by L-Dopa.

J. Clin. Endocrinol. Metab. 33, 829-837 (1971)

Brambilla, F., Smeraldi, E., Saccetti, E., Negri, F.,

Cocchi, D., Müller, E.E.: Deranged anterior pituitary

responsiveness to hypothalamic hormones in depressed

patients. Arch. gen. Psychiatry 35, 1231-1238 (1978)

Brambilla, F., Smeraldi, E., Bellodi, L., Saccetti, E.,

Müller, E.E.: Neuroendocrine correlates and monoaminergic

hypothesis in primary affective disorders. In: Progress in

Psychoneuroendocrinology, ed. Brambilla, F., Racagni, G.,

deWied, D., pp. 235-245, Amsterdam-New York-Oxford:

Elsevier. 1980.

Brown, G. et al.

Psychoendocrinology and growth - hormone - a review.

Psyconeuroendocrinology 3, 131 - 153, (1978)

Burrow, G.N., Spaulding, S.W., Donabedian, R., Woert, M.V.,

Ambani, L.: The Effect of L-Dopa on the Hypothalamic-

Pituitary-Thyroid Axis. Advances Neurol. 5, 489-493 (1974)

Cavagnini, F., Peracchi, M., Scotti, G., Raggi, U.,
Pontiroli, A.E., Bana, R.: Effect of L-Dopa Administration
on Growth Hormone Secretion in normal subjects and
Parkinsonian Patients. *J. Endocrinol.* 54, 425-433 (1972)

Costa, E., Sandler, M.: eds. (1974) " Monoamine - Oxydase
New Vistas ". Advances in Biochemistry, Psychoendo-
crinology Vol 5., Raven Press, New York.

Clemens et al.: Inhibition of prolactin secretion by
ergolynes. *Endocrinology* 94 : 1171, (1974)

Daughaday, Herington, Philips: The regulation of growth
by endocrines. *Ann. Rev. Physiol.* 37: 211, (1975)

Debono, A.G., Donaldson, I., Marsden, C.D., Parkes, J.D.:
Bromocriptine in Parkinsonism. *Lancet* 2, 987-988 (1975)

Debono, A.G., Jenner, P., Marsden, C.D., Parkes, J.D.,
Tarsy, D., Walters, J.: Plasma Dopa levels and growth
hormone response to levodopa in Parkinsonism. *J. Neurol.*
Neurosurg. Psychiat. 40, 162-167 (1977)

Denny - Brown, D.: The basal ganglia and their relation to
disorders of movement. London, Oxford University Press, 1962.

Dudl, R.J., Ensink, J.W., Palmer, H.E., Williams, R.H.:
Effect of Age on Growth Hormone Secretion in Man. *J. Clin.*
Endocrinol. Metab. 37, 11-16 (1973)

Eddy, R.L., Gilliland, P.F., Ibarra, J.D., McMurry, J.F.,
Thompson, J.O.: Human Growth Hormone Release. *Am. J. Med.*
56, 179-185 (1974)

Ehringer, H., Hornykiewicz, O.: Verteilung von Noradrenalin und
Dopamin im Gehirn des Menschen und ihr Verhalten bei Erkrankungen

des extrapyramidalen Systems. Wien. klin. Wschr. 72, 1236-1239 (1960)

Eisler, T., Thorner, M.O., McLeod, R.M., Kaiser, D.L., Calne, D.B.:
Prolactin secretion in Parkinson disease.

Neurology 31, 1356-1359 (1981)

Erdheim, Stumme : Über die Schwangerschaftsveränderung der
Hypophyse. Beitr. Pathol. Anatom. Allgem. Pathol. 46:1, 1912.

Euler von, U.S.:

A specific sympathomimetic ergone in adrenergic
nerve fibers (sympathin) and its relation to
adrenaline and nor - adrenaline.

Acta Physiol. Scand. 12 (1947), 73.

Falck et al.: Fluorescence of catecholamines and related
compounds condensed with formaldehyde.

J. of Histochem. Cytochem. 10, 348 - 354 (1962)

Foix, C. : Les lésions anatomiques de la maladie de Parkinson.
Rev. Neurol. 37, 593 - 600 (1931)

Fuxe, K.:

Evidence for the existence of monoamine neurons in the central
nervous system. Z. Zellforschung Mikrosk. Anat. 65, 573 (1965)

Fuxe, K., Hökfelt: (1969) In "Frontiers in Neuroendocrinology
(W.F. Ganong and L. Martin, eds.) pp. 47 - 96, Oxford University Press,
London and New York

Fuxe, K.:

The distribution of monoamine terminals in the
central nervous system.

Acta Physiol. Scand. 247 Suppl. 64, 838.

Ganrot, P.O., Rosengren, Gottfries: Effect of iproniazid on monoamines and monoamin oxydase in human brain. *Experientia* (Basel) 18, 260 (1962)

Gautvik et al.:

Serum prolactin and TSH: Effects of nursing and pyro Glu - His - Pro NH₂ administration in postpartum women. *J. Clin. Endocrin. Metab.* 37: 135 (1973)

Greene Harris: Neurovascular link between neurohypophysis and adenohypophysis. *J. Endocrinol.* 5: 136, 1947

Greene, J.D.:

Comparative anatomy of hypophysis with special reference to blood supply and innervation. *Am. J. of Anatomy* 88: 225, 1951

Greene, W. et al.:

Psychological correlates of growth hormone and adrenal secretory responses in patients undergoing cardiac catheterization. *Psychosom. Med.* 32: 599 - 614, 1970

Greenwood, Landon, Stamp:

The plasma sugar, free fatty acid, cortisol and GH response to insulin. *J. Clin. Invest.* 45 : 429, 1966

Grimm, Reichlin: Thyrotropin - releasing hormone (TRH):

Neurotransmitter regulation of secretion by mouse hypothalamic tissue in vitro. *Endocrinology* 93 : 626 (1973)

Hamilton, M.: A rating scale for depression. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 23, 56 (1960)

Harris, Jacobson: Functional Grafts of anterior pituitary.

Proc. Royal Soc. Ser. B 139 : 263, 1952

Hassler, R.: Zur Pathologie der Paralysis agitans und des postencephalitischen Parkinsonismus.

J. of Psychol. Neurol. (Lpz) 48, 367 - 476 (1938)

Hassler, R., Bak, I.J.: Submikroskopische Catecholaminspeicher als Angriffspunkte der Psychopharmaka Reserpin und Monoaminoxidasehemmer.

Nervenarzt 37, 493 - 498 (1966)

Hassler, R.:

Fiberconnections within the extrapyramidal system

Conf. Neurology (Basel) 36, 237 - 255 (1974)

Hassler, R., Mundinger, Riechert:

Stereotaxis in Parkinson syndrom

Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York (1979)

Heidingsfelder, Backard:

Adrenergic control mechanisms for vasopressin induced plasma growth hormone response.

Metabolism 17 : 1019, (1968)

Hoehn, M.M., Yaler, M.D.: Parkinsonism: onset, progression and mortality. Neurology 17, 427 - 442 (1967)

Holtz, P., Heise, R., Lüdtkke, K.:

Fermentativer Abbau von L-Dioxyphenylalanin (Dopa)

durch die Niere.

Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Exp. Path. Pharmacologie 191 (1939), 87

Holtz, P.:

Über die sympathicomimetische Wirksamkeit von Catecholaminen.

Acta Phys. Scand. 20 (1950), 354

Holzbauer, M.: Sharman, D.F.:

The distribution of catecholamines in vertebrates.

Handb. Exp. Pharm. 33, 110 - 185 (1972)

Holzer, Hornykiewicz: Über den Dopamin (3-Hydroxytyramin)

Stoffwechsel im Gehirn der Ratte.

Naunyn - Schmiedeberg's Arch. Exp. Path. Pharmacol. 237, 27 (1957)

Hyppä, M.T., Loangvik, V.A., Rinne, U.K.: Plasma Pituitary

Hormones in Patients with Parkinson's Disease Treated with

Bromocriptine. J. Neural Transm. 42, 151-157 (1978)

Irie, M., Tsustina, T.:

Increase of serum growth hormone concentration following thyrotropin releasing hormone injection in patients with acromegaly or gigantism

J. Clin. Endocrin. Metab. 35 : 97 - 100, 1972

Iversen, L.-L.: 1973: In "New concepts in neurotransmitter regulation"

(A.J. Mandell, ed.), pp. 153 - 193, Plenum, New York

Jacobs et al.: Prolactin response to thyrotropin releasing hormone in normal subjects.

J. Clin. Endocrin. Metab. 36, 1069 (1973)

Kienzl, E., Riederer, P., Jellinger, K., Wesemann, W.:

Transitional States of Central Serotonin Receptors in

Parkinson's Disease. J. Neural Transm. 51, 113 - 122 (1981)

Kirkegaard, C., Eskildsen, P.C., Bjorum, N.: Parallel Changes of the

Responses of Thyrotropin, Growth Hormone and Prolactin to Thyrotropin-Releasing Hormone in Endogenous Depression. Psychoneuroendocrinol. 6,

253 - 259 (1981)

Kleinberg, Noel: Chlorpromazine stimulation and L-Dopa

suppression of plasma prolactin in man.

J. Clin. Endocrin. Metab. 33, 873 (1971)

Kopelman, P.G., Pilkington, R.E., Jeffcoate, S.L.: Impaired Hypothalamic Control of Prolactin Secretion in Massive Obesity. *Lancet* 1, 747 - 750 (1979)

Kopin, I.J.: (1972): In "Perspectives in neuropharmacology" (S.H. Snyder, ed), pp. 340-388, Oxford University Press, London, New York

Kutt, H., McDowell, F.:
Clinical Neuropharmacology
New York, Edinburgh, London 1979

Kytömäki, O., Nousiainen, R., Pekkarinen, A., Rinne, U.K., Viljanen, M.: Plasma Growth Hormone and Insulin Response to Levodopa and Amantadine. *J. Neural Transm.* 34, 145-151 (1973)

Labhart, A.: Klinik der inneren Sekretion
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1978

Lal et al.:
Comparison of the effect of apomorphine and L-Dopa on serum growth hormone levels in normal men.
Clinical Endocrinology (Oxford) 4: 277, 1975

Lancranjan, I., Pozo, E.D., Ohnhaus, E.: Inhibitory Effect of Guanfacine, a Central Alpha-Adrenoceptor Agonist on Prolactin Secretion Stimulated by Insulin-Induced Hypoglycemia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 47, 671-674 (1978)

Landon, V. et al.: The adrenocortical response to insulin-induced hypoglycemia
J. of Endocrinology (1963), 27, 183 - 192

Langston, J.W., Forno, L.S.: The Hypothalamus in Parkinson Disease. *Ann. Neurol.* 3, 129-133 (1978)

Lavin, P.J., Gawel, M.J., Das, P.K., Alaghband-Zadeh, J., Rose, F.C.: Effect of Levodopa on Thyroid Function and Prolactin Release. A Study in Patients with Parkinson's Disease. Arch. Neurol. 38, 759 - 760 (1981)

Leebaw, W.F., Lee, L.A., Woolf, P.D.: Dopamine Affects Basal and Augmented Pituitary Hormone Secretion. J. Clin. Endocrinol. Metab 47, 480-487 (1978a)

Leebaw, W.F., Lee, L.A., Woolf, P.D.: The Effect of the Dopamine Agonist, Lergotriple Mesylate, on Prolactin Secretion in Women. Acta Endocrinol. 87, 12 - 18 (1978b)

Lewy, F.H.: Paralysis agitans, Pathologische Anatomie. Handbuch der Neurologie 3, 920-933, ed. Lewandowsky, M., Berlin: Springer, 1912

Linnoila, M., Lamberg, B.A., Rosberg, G., Karonen, S.L., Weilin, M.G.: Thyroid hormones and TSH, prolactin and LH responses to repeated TRH and LRH injections in depressed patients. Acta Psychiat. Scand. 59, 536-544 (1979)

Loosen, P.T., Prange, A.J.: Thyrotropin Releasing Hormone (TRH) - a useful tool for psychoneuroendocrine investigation. Psychoneuroendocrinol. 5, 63-80 (1980)

Lundberg, P.O.: Blood levels of FSH, LH, TSH and GH in Parkinsonian patients before and during L-Dopa treatment. Acta Neurol. Scandinav. 48, 427 - 432 (1972)

McLeod, R.M.:

Regulation of Prolactin secretion

In: Martin, Ganong (eds.):

Frontiers in Neuroendocrinology, Vol. 4

Raven Press, New York, 1975, p. 169

Maeda, K., Kato, Y., Ohgo S., Chihara, K., Yoshimoto, Y., Yamaguchi, N., Kuromaru, S., Imura, H.: Growth Hormone and Prolactin Release after Injection of Thyrotropin-Releasing Hormone in Patients with Depression. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 40, 501-505 (1975)

Malarkey, W.B., Cyrus, J., Paulson, G.W.: Dissociation of Growth Hormone and Prolactin Secretion in Parkinson's Disease Following Chronic L-Dopa Therapy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 39, 229-235 (1974)

Markianos, M., Hadjikonstantinou, M., Bistolaki, E.: Urinary noradrenaline and serotonin metabolites in drug-free Parkinson patients and the effect of L-Dopa treatment. *Acta Neurol. Scandinav.* 66, 267-275 (1982)

Martin, J.B.: Brain regulation of growth hormone secretion
Med. Progress Report. New England J. of Med. 228: 1348 (1973)

Martin et al.: Inhibition by apomorphine of prolactin secretion in patients with elevated serum prolactin.
J. Clin. Endocrin. Metab. 39: 180, (1974)

Martin, Reichlin, Brown:
Clinical Neuroendocrinology
F.A. Davis Company, Philadelphia, 1977

Martinez-Campos, A., Giovannini, P., Novelli, A., Cocchi, D., Caraceni, T., Müller, E.E.: Thyrotropin and prolactin responses to thyrotropin-releasing hormone in patients with Parkinson's Disease. *Acta Endocrinol.* 99, 344-351 (1982)

Masala, A., Delitala, G., Devilla, L., Alagna, S. Rovasio, P.P.: Enhancement of Insulin-Induced Prolactin Secretion by Fluoxetine in Man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 49, 350-352 (1979)

Mason, J.W.:

A review of psychoendocrine research on the pituitary thyroid system.

Psychosom. Med. 30: 666, 1968

McCaul, J.A., Cassell, K.J., Stern, G.M.: Intravenous thyrotropin-releasing hormone in Parkinson's disease. *Lancet* 1, 20, 735 (1974)

McDowell, F., Lee, E.L., Swift, T., Sweet, R.R., Ogsburn, J.S., Kessler, J.T.: Treatment of Parkinson's disease with levodopa. *Ann. Int. Med.* 72, 29-35 (1970)

Meites et al.:

Recent studies on functions and control of prolactin secretion in the rat.

Recent Progr. Horm. Research 28: 471, 1972

Müller, Nistico, Scapagnini:

(eds.) "Neurotransmitters and anterior pituitary function"

Academic Press, New York, San Francisco, London, 1979

Nathan, R.S.W., Sachar, E.J., Tabrizi, M.A., Halbreich, U., Asnis, G.M., Halpern, F.S.: Effect of Metergoline on the Diurnal Prolactin Responses to Insulin-Induced Hypoglycemia in Normal Men. *Psychoneuroendocrinol.* 6, 365-368 (1981)

Nathan, R.S., Sachar, E.J., Ostrow, L., Asnis, G.M., Halbreich, U., Halpern, F.S.: Failure of Dopaminergic Blockade to Affect Prolactin, Growth Hormone, and Cortisol Response to Insulin-Induced Hypoglycemia in Schizophrenics. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 52, 807-809 (1981)

Noel, G.L. et al.:

Human prolactin and growth hormone release during surgery and other conditions of stress.

J. Clin. Endocrinol. Metab. 35: 840, 1972

- Noel, G.L., Suh, H.K., Frantz, A.G.: L-Dopa Suppression of TRH-stimulated Prolactin Release in Man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 36, 1255-1258 (1973)
- Palkovitz, et al.:
Luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) content of the hypothalamic nuclei in rat. *Endocrinology* 95, 554, 1974
- Parizek, J., Hassler, R., Bak, I.J.:
Light and electronmicroscopic autoradiography of substantia nigra of rat after intraventricular administration of tritium labeled norepinephrine,, dopamine, serotonin and the precursors
Z. Zellforschung 115, 137 - 148 (1971)
- Parkes, J.D., Debono, A.G., Marsden, C.D.: Growth hormone response in Parkinson's disease. *Lancet* 1, 483-484 (1976)
- Perez-Reyes, H.: Differences in the capacity of the sympathetic and endocrine systems of depressed patients to react to physiological stress. In: Recent Advances in the Psychobiology of the Depressive Illnesses. Washington: Government Printing Office, 1972
- Pletscher, A.:
Wirkung von Isopropylisonicotinsäurehydrazid auf den Stoffwechsel von Catecholaminen und 5 - Hydroxytryptophan im Gehirn.
Schweiz. Med. Wschr. 87, 1532 (1957)
- Poeck, K.:
Lehrbuch der Neurologie, 6. Auflage
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1982
- Polleri, A., Carolei, A., Rolandi, E., Masturzo, P., Meco, G., Agnoli, A.: Changes in Pituitary Hormone Serum Levels in Bromocriptine-Treated Parkinsonian Patients.
Neuropsychobiology 3, 42 - 48 (1977)

Polleri, A., McLeod, R.:

Neuroendocrinology: Biological and clinical aspects.

Academic Press London, New York, San Francisco, 1979

Praag, v.H., Korf, J.P., Lakke, C.R., Schut, T.: Dopamine metabolism in depression, psychoses and Parkinsonian disease. The problem of specificity of biological variables in behavior disorders. Psychol. Med. 5, 1101-1107 (1975)

Prus, J.:

Die Leitungsbahnen und Pathogenese der Rindenepilepsie

Wien. Klin. Wschr.11, 857-863 (1898)

Quabbe, H.-J.:

(1969) Radioimmunologische Bestimmung von Wachstumshormon im Plasma des Menschen.

J. Clin. Chem. and Clin. Biochem. Vol. 7, 259

Rabey, J.M., Vardi, Y., Ravid, R., Ayalon, D.:

Dissociation of Thyrotropin and Prolactin Responsiveness to Thyrotropin Releasing Hormone Stimulation in L-Dopa Treated Parkinsonian Patients. Hormone Res. 15, 78-87 (1981)

Reisine, T.D., Fields, J.Z., Yamamura, H.I., Bird, E.D.,

Spokes, E., Schreiner, P.S., Enna, S.J.: Neurotransmitter Receptor Alteration in Parkinson's Disease Life Sciences 21, 335-344 (1977)

Riederer, P., Wuketich, S.: Time-course of nigro-striatal degeneration in Parkinson's disease. J. Neural Transm. 38, 377-402 (1976)

Rolandi, E., Pescatore, D., Milesi, G.M., Giberti, C.,

Sannia, A., Barreca, T.: Evaluation of LH, FSH, TSH, PRL and GH secretion in patients suffering from prostatic neoplasms.

Acta Endocrinol. 95, 23-26 (1980)

Rolandi, E., Magnani, G., Sannia, A., Barreca, T.:

Evaluation of PRL secretion in elderly subjects.

Acta Endocrinol. 100, 351-357 (1982)

- Rosak, C., Vogel, D., Althoff, P.H., Neubauer, M., Brecht, H.M., Schiffiling, H.: Hormonal and metabolic parameters following insulin induced hypoglycemia. *Endocrinologie* 79, 337-344 (1982)
- Sachar, E.J., Finkelstein, J., Hellmann, L.: Growth hormone responses in depressive illness. A Response to insulin tolerance test. *Arch. gen. Psychiatry* 25, 263-269 (1971)
- Sachar, E.J., Mushrush, G., Perlow, M., Weitzman, E.D., Sassin, J.: Growth Hormone response to L-Dopa in Depressed Patients. *Science* 178, 1304-1305 (1972)
- Saito, S., Abe, K., Nagata, N., Nakamura, E., Tanaka, K.: Effect of L-Dopa on Anterior Pituitary Hormone Release in Man. *Endocrinol. Japon.* 19, 435-442 (1972)
- Scheid, W.: *Lehrbuch der Neurologie*, 5. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1983
- Schalch, D.S., Gonzalez-Barcena, D., Kastin, A.J., Schally, A.V., Lee, L.A.: Abnormalities in the Release of TSH in Response to Thyrotropin-Releasing Hormone (TRH) in Patients with Disorders of the Pituitary, Hypothalamus and Basal Ganglia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 35, 609-615 (1972)
- Shaw, K.M., Lees, A.J., Hayes, S., Ross, E.J., Stern, G.M.: Growth hormone response to bromocriptine in Parkinsonism. *Lancet* 1, 194 (1976)
- Shaw, K.M., Lees, A.J., Franks, S., Daggett, P., Thompson, B.D., Stern, G.M.: Endocrine Aspects of Bromocriptine Therapy in Parkinsonism. *J. Neural Transm.* 43, 153-160 (1978)
- Sirtori, C.R., Bolme, P., Azarnoff, D.L.: Metabolic Responses to acute and chronic L-Dopa Administration in Patients with Parkinsonism. *New Eng. J. Med* 287, 729-733 (1972)

Snyder, P.J., Utiger, R.D.: Response to TRH in normal men.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 34, 380-385 (1972)

Sourkes, T.L., Poirier, L.J.:

Neurochemical basis of tremor and other disorders of movement.
Canad. Med. Ass. J. 94, 53-60, 1966

Spaulding, S.W., Burrow, G.N., Donabedian, R., Woert, M.V.:
L-Dopa suppression of Thyrotropin releasing hormone response
in man. J. Clin. Endocrinol. Metab. 35, 182-185 (1972)

Takahashi, S., Kondo, H., Yoshimura, M.: Enhanced Growth
Hormone Response to TRH Injection in Bipolar Depressed
Patients. Fol. Psychiatr. Neurol. Japonica 29, 215-220 (1975)

Teychenne, P.F., Ziegler, M.G., Lakke, C.R., Enna, S.J.:
Low CSF GABA in Parkinsonian Patients who Respond Poorly
to Therapy or Suffer from the "ON-OFF" Phenomenon. Ann.
Neurol. 11, 76-79 (1982)

Treatikoff, C.:

Contribution à l'étude de l'anatomie pathologique de locus niger
de Soemmering avec quelques déductions relatives à la pathogénie
des troubles du tonus musculaire de la maladie de Parkinson.
Thèse de Paris, 1919

Turkington, Underwood, van Wyck:

Elevated serum prolactin levels after pituitary stalk section in man.
N. England J. of Med. 285: 707, 1971

Udenfried, Weissbach, Bogdanski:

Biochemical findings relating to the action of serotonin.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 66, 602 (1957)

Verde, G., Oppizzi, G., Cozzi, R., Favales, F., Botalla, L.,
Chiodini, P.G., Liuzzi, A.: Plasma Prolactin after Insulin Hypoglycemia
in Patients with Pituitary Tumors. In:
Neuroendocrinology. Biological and Clinical Aspects, ed.
Polleri, A., McLeod, R.M., London: Acad. Press, 1979

Viberti, G., Tognetti, A., Pontiroli, A.E., Marigo, S., Mignani, E.,
Pozza, G.: Effect of Ageing on Insulin and Growth Hormone Response
to Glucose and Arginine in Normal Subjects. Acta Diabetolog.
Latina 11, 432-436 (1974)

Vogel, H.P.: Symptoms of Depression in Parkinson's Disease.
Pharmacopsychiat. 15, 192-196 (1982)

Vogt, C.:
Die Lehre der Erkrankungen des striären Systems.
J. Psychol. Neurol. (Lpz) 25, Erg. H. 631-864 (1911)

Vogt, M.:
The concentration of sympathin in different parts of the
central nervous system under normal conditions and after
the administration of drugs.
J. of Physiol. (London) 123 (1954), 451

Werder, K.v., Loon, R.V., Yatsu, F., Forsham, P.H.:
Corticosteroid and Growth Hormone Secretion in Patients Treated
with L-Dopa. Klin. Wschr. 48, 1454-1456 (1970)

Wilson, S.A.K.:
An experimental research into the anatomy and physiology
of the corpus striatum.
Brain 36, 427-492 (1914)

Wingert, T.D., Hershman, J.M.: Sinemet and thyroid function in
Parkinson disease. Neurology 29, 1073 - 1074 (1979)

Woolf, P.D., Lee, L., Leebaw, W., Thompson, D.,
Lalivinathana, U., Brodows, R.:
Intracellular Glucopenia causes Prolactin Release in man.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 45, 377-383 (1977)

Yoshimura, M.:
Cortical changes in the parkinsonian brain.
A Contribution to the delineation of "diffuse Lewy body disease".
J. Neurol. 229, 17-32 (1983)

v. Zerssen, D., Koeller, D.M., Rey, E.R.:
Die Befindlichkeitsskala - ein einfaches Instrument zur Objektivierung
von Befindlichkeitsstörungen, insbesondere im Rahmen von Längsschnitt-
untersuchungen.
Arzneim.-Forschung (Drug Res.) 20, 915 - 918 (1979)

v. Zerssen, D.:
Selbstbeurteilungsskalen zur Abschätzung des subjektiven Befindens in
psychopathologischen Querschnitts- und Längsschnittsuntersuchungen.
Arch. Psychiat. Nervenkr. 217, 299 - 314 (1973)

MEIN DANK GILT HERRN Dr. med. P. VOGEL SOWIE DEN HERREN
PROFESSOREN Dr. med. R. SCHIFFTER UND Dr. med. H.-J. QUABBE
FÜR DIE ÜBERLASSUNG DES THEMAS SOWIE FÜR DIE WERTVOLLE
UNTERSTÜTZUNG IN PRAKTISCHEN UND THEORETISCHEN FRAGEN.

LEBENS LAUF

Am 26. Januar 1955 wurde ich als Sohn des Karl Ketsche und dessen Ehefrau Hildegard in Glückstadt/Schleswig-Holstein geboren.

Im Mai 1973 erlangte ich an der Kaiser-Karl-Schule in Itzehoe mit der Reifeprüfung die Hochschulzugangsberechtigung.

Wintersemester 1973/74 Beginn des Medizinstudiums an der Freien Universität Berlin.

Während des klinischen Studiums führte ich den experimentellen Teil der vorliegenden Arbeit an der Neurologischen Klinik des Klinikum Steglitz durch.

Mai 1980 Bestehen der ärztlichen Prüfung.

Juni 1980 bis Ende Juni 1981 chirurgischer Assistent am Elisabeth-Krankenhaus in Berlin.

Vom 1.7.1981 bis 31.12.1983 chirurgischer Assistent (Surgical resident) am Michael Reese Hospital and Medical Center, Chicago, USA.

Zur Zeit arbeite ich als Wissenschaftlicher Mitarbeiter an der Chirurgischen Klinik B (Cardiovaskularchirurgie) der Universität Düsseldorf.

